



Facultad de Física

GRADO EN FÍSICA

DIFRACCIÓN DE RAYOS X: RESOLUCIÓN
DE ESTRUCTURAS CRISTALINAS Y
PROBLEMA DE LAS FASES.

Trabajo de Fin de Grado

Autor:

Paula Llamas Martínez

Tutor:

Alberto Criado Vega

Junio 2021

Índice

| | |
|--|-----------|
| 1. Objetivos | 4 |
| 2. Introducción | 5 |
| 3. Difracción por un cristal | 7 |
| 3.1. Espacio recíproco y ecuaciones de Laue | 10 |
| 4. Problema de las fases | 11 |
| 5. Métodos del espacio directo | 13 |
| 5.1. Función de Patterson | 13 |
| 5.1.1. Líneas y secciones Harker | 16 |
| 5.1.2. Método del átomo pesado | 17 |
| 5.2. Reemplazo isomorfo | 18 |
| 5.2.1. Estructura no centrosimétrica | 19 |
| 5.3. Métodos de modificación de la densidad electrónica | 22 |
| 5.3.1. Corrección de los errores de truncamiento en las series de Fourier . | 23 |
| 5.3.2. Inversión de carga | 26 |
| 6. Métodos directos | 28 |
| 6.1. Invariantes y semi-invariantes de estructura | 30 |
| 6.2. Métodos probabilísticos | 31 |
| 6.2.1. Teoría de la representación | 33 |
| 6.3. Procedimiento para la obtención de fases mediante métodos directos. . . . | 36 |
| 7. Resumen y conclusiones | 40 |
| Anexos | 41 |
| A. Teorema de convolución | 41 |
| B. Factor de estructura normalizado | 41 |
| C. Probabilidad del triplete | 42 |

1. Objetivos

El principal objetivo de la física es el conocimiento y explicación de los fenómenos del universo que nos rodea. El universo está formado por materiales, que a su vez están compuestos por átomos. El estudio de estos materiales es fundamental tanto como para explicar diversos fenómenos, así como para estudiar sus diversas aplicaciones útiles para el ser humano. En este documento nos vamos a centrar en la estructura de aquellos materiales cuyos átomos se disponen de manera ordenada y periódica en el espacio, los denominados cristales.

Debido a su particular estructura, el estudio de los cristales se puede reducir a una pequeña porción denominada celda unidad, que tiene la propiedad de que su repetición en el espacio define todo el sólido. Así, estudiando la distribución en la celda unidad de los distintos átomos que conforman la estructura, podremos resolver el cristal. Para esto, es necesario realizar experimentos de difracción utilizando rayos X como emisión incidente. El resultado va a ser un patrón de difracción a partir del cual vamos a poder hallar las dimensiones de la celda unidad y analizar las simetrías existentes en el sólido. Sin embargo, para resolver completamente la estructura, es necesario hallar el factor de estructura, proceso que conlleva una mayor dificultad, debido a lo que se denomina **el problema de las fases**

El objetivo de este proyecto es la realización de una revisión bibliográfica a través de diversos autores y publicaciones cristalográficas para recopilar los principales métodos de resolución del problema de las fases. Veremos que estos se dividen en dos tipos, dependiendo de si su aplicación es en el espacio real o en el recíproco. Estudiaremos los distintos métodos y procedimientos de cada tipo, así como las principales relaciones matemáticas necesarias.

2. Introducción

A finales de 1895, Wilhelm Conrad Röntgen, físico alemán, estaba realizando experimentos con un tubo de rayos catódicos en la Universidad de Würzburg (Alemania) cuando observó que, al hacer atravesar el tubo (previamente cubierto con un cartón negro para eliminar la luz visible) una corriente de alta tensión, se apreciaba una luz fluorescente en una pantalla de platino-cianuro de bario [1, 2]. Investigó este efecto, colocando la pantalla a distintas distancias e interponiendo objetos entre ésta y el tubo, y descubrió que esta nueva radiación podía atravesar objetos de cierto espesor, y que era posible visualizar un espectro de los huesos y músculos de su mano en la pantalla. Algunos metales como el plomo o el platino también producían sombras en la pantalla que eran capaz de registrarse de manera gráfica en láminas fotográficas. Röntgen produjo así la que se considera la primera radiografía, exponiendo durante 15 minutos la mano de su mujer y registrando la imagen en una placa fotográfica. Por su carácter desconocido, a esta nueva radiación se la denominó **rayos X**, y por su descubrimiento, Röntgen recibió el Premio Nobel de Física en 1901.

Pocos años después, se creó en la universidad de Munich un grupo de investigación para el estudio de los rayos X. Uno de sus objetivos, entre otros, era la confirmación de su carácter ondulatorio a partir de su longitud de onda. Para esto, había que hacer pasar esta radiación por una rejilla cuya distancia de separación fuera comparable a su longitud de onda, y estudiar el patrón de difracción resultante. El problema era la dificultad existente para fabricar una rejilla con las dimensiones necesarias, ya que los experimentos demostraban que la longitud de onda de los rayos X era muy pequeña. La solución vino de mano del físico alemán Max von Laue, quién sugirió que se utilizara un cristal como rejilla. Esto confirmaría, además de la naturaleza ondulatoria de los rayos X, la presunción de la disposición ordenada y periódica de los átomos en un sólido cristalino.

Este experimento fue realizado con éxito por Walter Friedrich y Paul Knipping, los cuales colocaron un cristal de sulfato de cobre frente a un haz de rayos X colimado. Los resultados se verían en una placa fotográfica colocada detrás del cristal. El resultado del experimento (fig. 1) muestra una mancha central, correspondiente a la incidencia directa del rayo, rodeada de otras pequeñas manchas de menor tamaño, que corresponderían al

haz difractado, confirmandóse así ambas hipótesis. Esto hizo que en 1914, Laue obtuviese el Premio Nobel de Física.

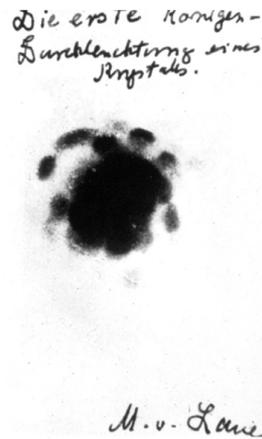


Figura 1: Imagen de la primera difracción de rayos X. Firma de Max von Laue [3].

Una vez demostrada la periodicidad de las posiciones atómicas en un cristal, el siguiente paso era lograr obtener estas posiciones. En 1913, William Henry Bragg y su hijo William Lawrence Bragg propusieron un modelo para hallar la estructura a partir del patrón de difracción y presentaron la famosa ley de Bragg, con la cual se obtenían las condiciones de difracción.

$$2d\sin(\theta) = n\lambda \quad (1)$$

Como los cristales eran periódicos, estipularon que los rayos X se reflejaban en 'planos' formados por átomos, separados una distancia d (fig. 2). La diferencia de camino recorrido entre las ondas reflejadas en los puntos B y D vendría dada por $2d\sin(\theta)$, de manera que para que la interferencia de ambas sea positiva, debía ser igual a un número entero de longitudes de onda.

Así, consiguieron resolver estructuras sencillas como NaCl, ZnS (blenda), o la del diamante, consiguiendo el Premio Nobel de Física en 1915. Nació así la disciplina física que se conoce como cristalografía de Rayos X. Actualmente, existen numerosas técnicas de difracción y métodos para determinar las estructuras de los materiales que nos rodean. Se han obtenido las estructuras de más de un millón de compuestos, desde moléculas

sencillas hasta macromoléculas [4, 5].

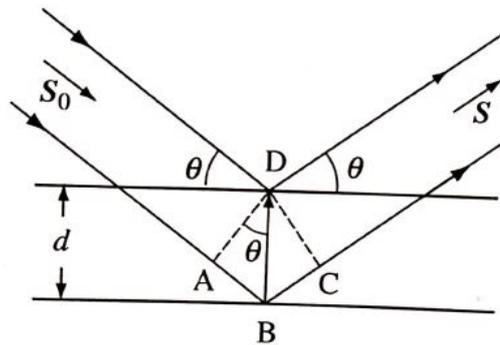


Figura 2: Reflexión de radiación por dos planos del cristal que están a una distancia d . La dirección de la radiación incidente viene representada por \vec{s}_0 , y la de la reflejada por \vec{s} [6].

El proceso de resolución de una estructura cristalina consta de cuatro pasos. El primero de ellos es la obtención del espectro de difracción, a partir del cual se puede hallar la celda unidad del cristal, siendo este el segundo paso. Posteriormente se analizarían las simetrías existentes con el objetivo de hallar el grupo espacial del cristal. El último paso sería la obtención de las posiciones atómicas, quedando totalmente resuelta la estructura. Los tres primeros pasos son relativamente sencillos, pero el último presenta una mayor complejidad debida al **problema de las fases**. A lo largo de esta memoria, vamos a analizar este problema, así como las distintos métodos para su resolución.

3. Difracción por un cristal

Tenemos que un cristal actúa ante radiación X incidente como una malla tridimensional difractora, de manera que cuando se produce la interacción entre el cristal y el haz, obtenemos un patrón de difracción acorde con la disposición de los átomos existentes en la muestra. A partir de su estudio, es posible hallar la estructura del cristal.

En primer lugar, vamos a analizar la interferencia de las ondas difractadas. De este análisis vamos a poder eliminar el tiempo ya que el patrón de difracción es estacionario.

También vamos a aproximar a ondas planas la radiación incidente, ya que el foco emisor de los rayos X va a estar lo suficientemente alejado del cristal. Así, comenzamos estudiando una situación simple en la que tenemos dos centros dispersores (fig. 1) O y O' separados una distancia $|\vec{r}| = r$ sobre los que incide un haz de rayos de longitud de onda λ .

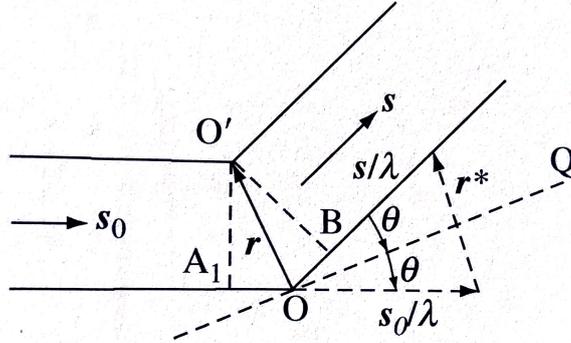


Figura 3: Comportamiento de dos centros dispersores O y O' , relacionados por \vec{r} ante radiación incidente. La dirección de la radiación incidente viene representada por \vec{s}_0 , y la de la reflejada por \vec{s} [6].

Los rayos incidentes tienen la siguiente forma, según la aproximación previamente considerada:

$$\vec{u} = A e^{i2\pi\vec{s}_0 \cdot \vec{r}} \quad (2)$$

El haz incide con una dirección \vec{s}_0 y es dispersado con una dirección \vec{s} , de manera que la diferencia de fase entre las ondas difractadas por ambos puntos, siendo $\vec{r} = \vec{OO'}$, es:

$$\delta = 2\frac{2\pi}{\lambda} \sin(\theta)r = \frac{2\pi}{\lambda} (\vec{s}_0 - \vec{s}) \cdot \vec{r} = \frac{2\pi}{\lambda} \vec{r}^* \cdot \vec{r} \quad (3)$$

Así, si tomamos como cero la fase de la onda difractada por O , tenemos que la difractada por O' , $v_{O'}$, estará descrita por:

$$v_{O'} = f_{O'} e^{i2\pi\vec{r}^* \cdot \vec{r}} \quad (4)$$

Si nos alejamos de este caso puntual y extrapolamos este resultado a un caso en el que haya N centros dispersores, como un cristal, obtenemos que el resultado de la dispersión se puede recoger en:

$$F(\vec{r}^*) = \sum_{j=1}^N f_j e^{i2\pi\vec{r}^* \cdot \vec{r}_j} = |F| e^{i\varphi} \quad (5)$$

Donde $F(\vec{r}^*)$ se conoce como **factor de estructura**, y f_j es el factor de dispersión o factor de forma atómica. f_j expresa la capacidad que tiene un átomo aislado para dispersar la onda que incide sobre él. Se puede expresar como:

$$f = 4\pi \int_0^\infty \rho(r)r^2 \frac{\sin 2\pi r r^*}{2\pi r r^*} dr \quad (6)$$

Donde $\rho(r)$ es la densidad electrónica. El factor $\frac{\sin 2\pi r r^*}{2\pi r r^*}$ modela la interferencia entre los electrones del átomo [6, 7].

Por otro lado, una red tridimensional infinita se puede representar matemáticamente como:

$$L(\vec{r}) = \sum_{u,v,w=-\infty}^{+\infty} \delta(\vec{r} - \vec{r}_{u,v,w}) \quad (7)$$

Observamos una función nula en todos los puntos excepto en aquellos en los que $\vec{r} = \vec{r}_{u,v,w}$, siendo $\vec{r}_{u,v,w} = u\vec{a} + v\vec{b} + w\vec{c}$. Los vectores \vec{a} , \vec{b} y \vec{c} serían los vectores que conforman una celda de la red, y como ésta es periódica, $u, v, w \in \mathbb{Z}$. Si ahora definimos $\rho_M(\vec{r})$ como la densidad electrónica de una celda unidad del cristal, tendremos que la densidad electrónica del cristal completo vendría dada por la convolución de $L(\vec{r})$ y $\rho_M(\vec{r})$.

$$\rho(\vec{r}) = L(\vec{r}) * \rho_M(\vec{r}) \quad (8)$$

En nuestro caso, vamos a tener que los centros dispersores van a ser los electrones del sólido (nube electrónica), de manera que introducimos la densidad electrónica del sólido en la ec. 5, que se transforma en:

$$F(\vec{r}^*) = \int_V \rho(\vec{r}) \exp(2\pi i \vec{r}^* \vec{r}) d\vec{r} \quad (9)$$

Obtener la densidad electrónica implica obtener las posiciones atómicas, por lo cual fijamos así el objetivo final de la cristalografía. Si nos fijamos en la expresión anterior, observamos que $F(\vec{r}^*)$ coincide con la transformada de Fourier de $\rho(\vec{r})$, $T[\rho(\vec{r})]$ por lo que:

$$\begin{aligned} \rho(\vec{r}) &= \int_{V^*} F(\vec{r}^*) \exp(-2\pi i \vec{r}^* \vec{r}) d\vec{r}^* \\ &= \frac{1}{V} \sum_{h,k,l=-\infty}^{\infty} F_{hkl} \exp[-2\pi i (hx + ky + lz)] \\ &= T^{-1}[F(\vec{r}^*)] \end{aligned} \quad (10)$$

Mediante la transformada inversa de Fourier del factor de estructura, podremos obtener la función de densidad electrónica [6, 8, 9]. En la siguiente imagen podemos observar lo que significa físicamente lo descrito anteriormente.

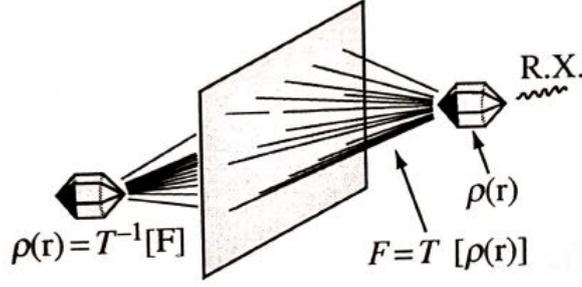


Figura 4: Representación gráfica de la relación entre $F(\vec{r}^*)$ y $\rho(\vec{r})$. El patrón de difracción es la transformada de Fourier de la estructura cristalina [6].

3.1. Espacio recíproco y ecuaciones de Laue

Para el estudio que nos concierne, es necesario definir el concepto de espacio recíproco, fundamental para entender los principios de la cristalografía y los métodos de resolución de estructuras. Así, se define el espacio recíproco como el espacio matemático resultado de la transformada de Fourier del espacio real, que es el que ya conocemos.

Así, podemos definir la red recíproca, cuyos vectores \vec{a}^* , \vec{b}^* y \vec{c}^* están relacionados con los vectores de la red directa por las siguientes expresiones:

$$\vec{a}^* = \frac{2\pi}{V}(\vec{b} \wedge \vec{c}) \quad \vec{b}^* = \frac{2\pi}{V}(\vec{c} \wedge \vec{a}) \quad \vec{c}^* = \frac{2\pi}{V}(\vec{a} \wedge \vec{b})$$

Donde V viene dado por $V = a \cdot (\vec{b} \wedge \vec{c})$, y representa el volumen de la celda unidad. La propiedad más importante de la red recíproca es que sus vectores satisfacen las ecuaciones de Laue. Las ecuaciones de Laue describen las relaciones matemáticas que cumplen las ondas incidente y reflejada para cuando se da el fenómeno de la reflexión. Son equivalente a la ley de Bragg. Así, definimos $\vec{k} = \vec{s}_0 - \vec{s}$. Las siguientes expresiones las conforman:

$$\begin{aligned} \vec{k} \cdot \vec{a} &= 2\pi h \\ \vec{k} \cdot \vec{b} &= 2\pi k \\ \vec{k} \cdot \vec{c} &= 2\pi l \end{aligned} \tag{11}$$

Donde h, k, l son números enteros. Los vectores \vec{k} que obedecen estas ecuaciones coinciden con los vectores de la red recíproca, lo que hace que gran parte de la cristalografía se centre en el estudio de esta red.

En nuestro caso, cuando hablamos de densidad electrónica, estaremos trabajando en el espacio real, mientras que en el caso del factor de estructura, estaremos trabajando en el espacio recíproco o de fases [6, 10].

4. Problema de las fases

Tenemos entonces que hallar el factor de estructura con su módulo y fase a partir del diagrama de difracción del cristal determinaría las posiciones atómicas, quedando resuelta la estructura. El problema es que en un experimento de difracción medimos las intensidades de los haces difractados, por lo que tan solo podemos obtener información acerca del módulo del factor de estructura. La intensidad de un haz difractado viene dado por:

$$I_{\vec{h}} = k_1 k_2 I_0 L P T E |F_{\vec{h}}|^2 \quad (12)$$

Donde I_0 es la intensidad del haz incidente, L es el factor de Lorentz (que depende del método utilizado), P es el factor de polarización, T es el factor de transmisión, E es el factor de extinción y,

$$k_1 = \frac{e^4}{m^2 c^4} \quad k_2 = \frac{\lambda^2 \Omega}{V^2}$$

$\vec{h} = (h, k, l)$, Ω es el volumen del cristal y V el de la celda unidad. Siendo conocidos la intensidad y estos parámetros, podremos obtener el módulo del factor de estructura, perdiéndose su fase. Surge entonces lo que se denomina el **problema de las fases**: cómo reconstruir la densidad electrónica y obtener así las posiciones atómicas si no tenemos información acerca de los coeficientes de las fases.

Las primeras estructuras cristalinas se resolvieron mediante pruebas de ensayo y error, caracterizándose por ser relativamente simples, constandingo de, cómo máximo, dos átomos independientes cuyas posiciones podían intuirse a partir de la simetría del cristal. Estas pruebas consistían en crear modelos atómicos y calcular el módulo del factor de estructura $|F_{hkl}|$ con el objetivo de compararlo con el medido experimentalmente con el cristal real. Evidentemente, este es un método poco riguroso y cuya utilidad se ve limitada a estructuras sencillas, por lo que nació la necesidad de hallar otros métodos más sistemáticos.

Antes de comenzar a estudiar los distintos métodos que se fueron desarrollando para solventar el problema de las fases, vamos a estudiar mejor el problema a que nos enfrentamos. El cuadrado del módulo del factor de estructura se puede expresar como:

$$|F_{\vec{h}}|^2 = \sum_{j=1}^N f_j^2 + 2 \sum_{j>k}^N f_j f_k \cos 2\pi \vec{h} \cdot (\vec{r}_j - \vec{r}_k) \quad (13)$$

El primer factor se refiere a la contribución al factor de estructura de cada átomo con si mismo, mientras que el segundo describe la interacción entre átomos vecinos. Estamos ante un sistema de ecuaciones no lineal en el que f_j , f_k y \vec{h} son conocidos, mientras que \vec{r}_j y \vec{r}_k son las incógnitas. Analíticamente este es un problema que no se puede resolver, incluso aunque el número de relaciones supere al número de incógnitas (para moléculas pequeñas y medianas, pueden existir hasta cien reflexiones por átomo [6]) ya que para cada intensidad puede existir más de una solución (conjuntos homométricos). Es decir, que distintas combinaciones \vec{r}_j y \vec{r}_k darían lugar a la misma reflexión. El único límite que tendríamos sería el de las reglas químicas estequiométricas, que descartarían la mayor parte de las soluciones [6, 11].

El método a seguir para resolver nuestro sistema no lineal comienza mediante la obtención de un modelo estructural inicial, que posteriormente va a ser refinado hasta alcanzar un buen ajuste a los datos experimentales. Es necesario, pues, estudiar brevemente los parámetros que van a calificar la bondad de nuestro modelo.

Vamos a llamar $F_{\vec{h}}^c$ a nuestro modelo, de manera que:

$$F_{\vec{h}}^c = \sum_{m=1}^M f_m \exp(2\pi i \vec{h} \cdot \vec{r}_m) \quad (14)$$

La calidad del ajuste está determinada por el factor de acuerdo, R .

$$R = \frac{\sum_{\vec{h}} ||F_{\vec{h}}^o| - K|F_{\vec{h}}^c||}{\sum_{\vec{h}} |F_{\vec{h}}^o|} \quad (15)$$

Donde K es un factor de escala encargado de poner ambas magnitudes $|F_{\vec{h}}^o|$ y $|F_{\vec{h}}^c|$ en la misma escala. Haciendo la distinción entre cristales con estructuras centrosimétricas y no centrosimétricas, y para estructuras con átomos iguales, tenemos que:

- *Estructura centrosimétrica:* Si escogemos inicialmente posiciones atómicas al azar, el valor estadístico de R es de 0,83. Se considera un buen punto de partida si $R \leq 0,5$.

- *Estructura no centrosimétrica*: En este caso, el valor estadístico tomando posiciones aleatorias es de 0,59. Se considera un buen punto de partida si, inicialmente, $R \leq 0,4$.

Recapitulando lo anterior, tenemos que, para resolver estructuras cristalinas complejas, el método general va a tener un carácter estadístico, comenzando por construir un modelo inicial que posteriormente va a ser mejorado cíclicamente. Estos métodos se dividen en dos tipos, dependiendo del espacio de trabajo, los métodos del espacio directo (espacio real) y los métodos del espacio recíproco (métodos directos). Todos los métodos que vamos a estudiar a continuación, son implementados en programas o softwares, ya que es prácticamente imposible hacerlo 'a mano', debido al gran número de datos que hay que manejar y a los complejos procesos iterativos [6].

5. Métodos del espacio directo

5.1. Función de Patterson

En 1934, el primer método analítico para la resolución del problema de las fases vino de mano del cristalógrafo estadounidense Arthur Lindo Patterson [6, 7]. Definió una función producto de la autoconvolución de la densidad electrónica. Se conoce como la **función de Patterson**.

$$P(\vec{u}) = \rho(\vec{r}) * \rho(-\vec{r}) = \int_V \rho(\vec{r})\rho(\vec{r} + \vec{u})d\vec{r} \quad (16)$$

Haciendo uso del teorema de convolución (anexo A) podemos deducir la siguiente propiedad:

$$T[P(\vec{u})] = |F(\vec{r}^*)|^2 \quad (17)$$

Es decir, relacionamos la transformada de Fourier de la función de Patterson con el módulo del factor de estructura al cuadrado. De esta manera, realizando la transformada inversa de Fourier y teniendo en cuenta el carácter discreto de $|F(\vec{r}^*)|$:

$$\begin{aligned} P(\vec{u}) &= \int_{V^*} d\vec{r}^* \left(\frac{1}{V} F_{\vec{h}} \exp(-2\pi i \vec{h} \vec{r}^*) \right) \left(\frac{1}{V} F_{\vec{h}} \exp(-2\pi i \vec{h} (\vec{u} - \vec{r}^*)) \right) \\ &= \frac{1}{V} \sum_{\vec{h}} |F_{\vec{h}}|^2 \exp(-2\pi i \vec{h} \vec{u}) \end{aligned} \quad (18)$$

Podemos transformar la parte exponencial en un coseno haciendo uso del carácter par de $|F_{\vec{h}}|$:

$$P(\vec{u}) = \frac{1}{V} \sum_{\vec{h}} |F_{\vec{h}}|^2 \cos(2\pi i \vec{h} \vec{u}) \quad (19)$$

Obtenemos así una función centrosimétrica que depende de las distancias interatómicas (ya que $|F_{\vec{h}}|$ lo hace).

Volviendo a la ec.16 y llevando esto a un caso más realista en el que tenemos N átomos:

$$P(\vec{u}) = \sum_{j=1}^n \rho(\vec{r}_j) \rho(\vec{r}_j + \vec{u}) \quad (20)$$

Hemos llegado a un resultado importante. Estudiando esta función obtenemos que los únicos puntos en los cuales no es nula es cuando \vec{u} es un vector que conecta dos posiciones atómicas. Obtenemos una función con la misma periodicidad de $\rho(\vec{r})$ y con la misma celda unidad, pero con un número mayor de máximos. Además, la altura de los máximos se corresponderán con el producto de los números atómicos, Z, de ambos átomos involucrados. Imaginamos esquemáticamente una molécula simple, formada por 5 átomos, como la de la figura 5 a. A continuación conectamos los átomos entre sí de todas las maneras posibles y, para cada dirección, ambos sentidos, figura 5 b. Tendremos N^2 vectores, de los cuales N corresponden a cuando $\vec{u} = 0$, es decir, a la unión del átomo consigo mismo. En el caso que estamos considerando tendremos 25 vectores. Si los trasladamos a un mismo origen, obtenemos lo que se observa en la figura 5 c, donde los puntos representarían el punto donde termina el vector. Así, para cada dirección tenemos al menos 2 vectores (pueden existir configuraciones en las que distintos pares de átomos tienen el mismo \vec{u} , en este caso tendríamos un máximo de Patterson múltiple) del mismo módulo pero de sentido contrario, demostrando la paridad de la función de Patterson.

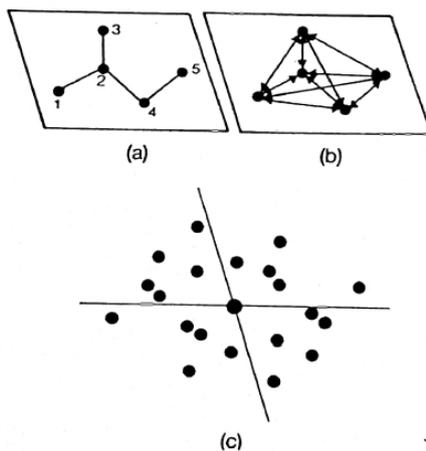


Figura 5: a) Esquema de la molécula. b) Posibles vectores interatómicos \vec{u} . c) Función de Patterson.[6]

En la mayoría de casos reales vamos a tener que la densidad de picos que aparecen en la función de Patterson es muy alta. Además, la anchura de los máximos de Patterson es el doble que la de los máximos de la densidad electrónica. Como consecuencia, se van a producir solapamientos entre los máximos, causando un problema para su correcta distinción. Para solventar esto, se utilizan métodos de 'sharpening'. Esto consiste en calcular la función de Patterson usando coeficientes $|E_{\vec{h}}|^2$ o $(|E_{\vec{h}}|^3|F_{\vec{h}}|)^{\frac{1}{2}}$, aunque el primero es menos conveniente debido a que es más sensible a los errores de la serie y puede dar lugar a falsos máximos. $|E_{\vec{h}}|$ es el factor de estructura normalizado (anexo B). En la siguiente figura podemos observar los efectos de este 'sharpening':

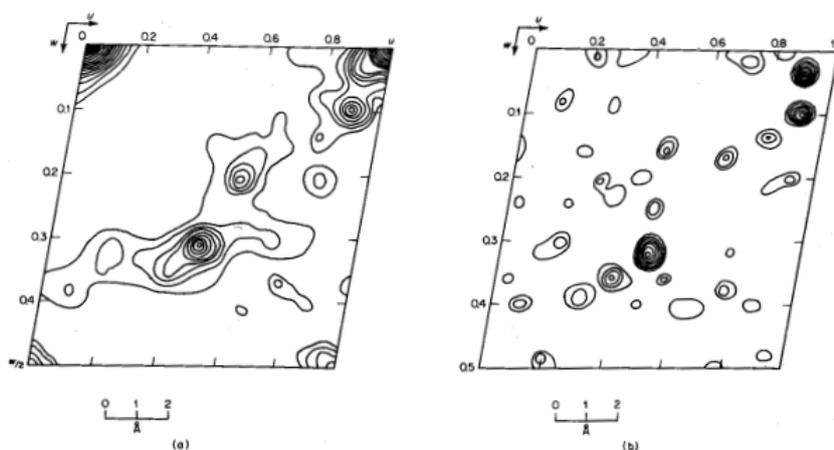


Figura 6: Mapa de Patterson sin (derecha) y con (izquierda) efecto del sharpening [6].

En algunos casos también va a ser necesario eliminar el pico del origen, por la posibilidad de que éste oculte algún máximo con \vec{u} pequeño. Para esto, volvemos a la expresión para el factor de estructura ec. 13, y suprimimos el término que corresponde a la contribución individual de cada átomo $\sum_{j=1}^N f_j^2$, dejando el término de interacción con los átomos vecinos.

$$|F'_h|^2 = |F_h|^2 - \sum_{j=1}^N f_j^2 = 2 \sum_{j>k}^N f_j f_k \cos 2\pi \vec{h}(\vec{r}_j - \vec{r}_k) \quad (21)$$

5.1.1. Líneas y secciones Harker

Vamos a introducir ahora los conceptos de **líneas y secciones Harker**, que nos van a permitir analizar las simetrías presentes en el cristal a través de la función de Patterson [6, 12]. En 1935, David Harker, estudiando diagramas de Patterson, descubrió que existían zonas en el mapa en las cuales se agrupaban los máximos. Esto era debido a los vectores interatómicos relacionados entre sí por las simetrías presentes en el cristal.

Dependiendo del elemento de simetría considerado, vamos a tener líneas o secciones en las cuales vamos a observar esta acumulación de máximos. Por ejemplo, las posiciones x, y, z y x, \bar{y}, z , que son posiciones equivalentes en el grupo espacial Pm , en el cual tenemos un plano de reflexión como elemento de simetría, van a dar lugar a la línea Harker $(0, 2y, 0)$:

$$u = x - x = 0; v = y - \bar{y} = 2y; w = z - z = 0$$

Como en el método de Patterson los vectores interatómicos van a ser trasladados al mismo origen, la mayor parte de las traslaciones no van a poder ser identificadas. Así, mediante este métodos, vamos a poder identificar sólo 24 grupos espaciales de los 230 existentes. En la siguiente tabla se muestran las líneas y secciones Harker para los elementos de simetría más comunes [6, 7]:

| Elemento de simetría | Línea/sección Harper |
|--------------------------------------|-------------------------------|
| Eje 2 \parallel a,b,c | (0,v,w);(u,0,w);(u,v,0) |
| Eje 2 ₁ \parallel a,b,c | (1/2,v,w);(u,1/2,w);(u,v,1/2) |
| Plano m \perp a,b,c | (u,0,0);(0,v,0);(0,0,w) |
| Plano de deslizamiento a \perp b,c | (0,v,1/2);(1/2,0,w) |
| Plano de deslizamiento b \perp a,c | (u,1/2,0);(0,1/2,w) |
| Plano de deslizamiento c \perp a,b | (u,0,1/2);(0,v,1/2) |

Cuadro 1: Principales elementos de simetría y líneas y secciones Harper asociados.

5.1.2. Método del átomo pesado

Tenemos que la altura de los máximos del mapa de Patterson es proporcional al producto de los números atómicos Z de los átomos involucrados. Existen situaciones en las cuales vamos a observar diferencias relativamente grandes entre estas alturas, lo que va a llevar a una simplificación del estudio. Este es el caso en el cual la estructura contenga un número limitado de átomos pesados. Así, estos átomos van a suponer una mayor contribución a la altura de los picos, por lo cual se va a poder identificar sus coordenadas con más facilidad. Por supuesto, también existen límites. Si la estructura tiene un número demasiado alto de átomos pesados, también vamos a encontrar nuevas dificultades en el diagrama de Patterson, ya que su contribución va a anular la de los átomos más pequeños. Así, el valor óptimo estipulado es cuando el cociente entre el sumatorio de los cuadrados del número atómico de los átomos pesados (Z_p^2) y ligeros (Z_l^2) es igual a 1.

$$\frac{\sum Z_p^2}{\sum Z_l^2} = 1 \quad (22)$$

Esta información va a ser sumamente útil a la hora de crear el modelo inicial, ya que los valores de la fase ψ_h^c de $|F_h^c|$ van a ser bastante cercanos a los reales. Este modelo va a ser posteriormente computarizado y mejorado en ciclos mediante el **método de síntesis sucesivas de Fourier**. Este método funciona de la siguiente manera: Realizando una síntesis de Fourier al $|F_h^c|$ calculado a partir de las posiciones de los átomos pesados, vamos a obtener nuevas posiciones atómicas. Con las coordenadas de estas nuevas coordenadas vamos a mejorar el modelo, que a su vez nos va a descubrir más posiciones, y así, sucesivamente. Es decir, nos encontramos ante un proceso iterativo que solo termina cuando todas las coordenadas atómicas son conocidas [6, 7].

5.2. Reemplazo isomorfo

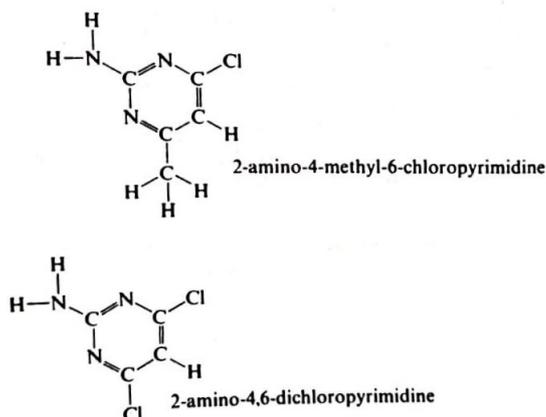


Figura 7: Moléculas isomorfas, que difieren entre sí solo en que el grupo metilo en la primera (arriba) es reemplazado por un átomo de Cloro en la segunda (abajo) [7].

Este método [7, 10, 13, 14] hace uso del de Patterson para resolver estructuras isomorfas. Estas son aquellas que tienen una estructura molecular muy similar y que solo difieren en algún o algunos compuestos. Por ejemplo, las moléculas de 2-amino-4-metilo-6-cloropirimidina y 2-amino-4,6-dicloropirimidina, en la que el (CH_3) de la primera es sustituido por Cl en la segunda.

Una de las características que más nos van a interesar de estas moléculas es que la estructura cristalina que forman también va a ser muy similar, teniendo la misma celda unidad y con dimensiones muy parecidas. Por ejemplo en el caso de las moléculas citadas previamente, ambas pertenecen al grupo espacial $P2_1/a$, con:

| | a | b | c | β |
|-------|---------|--------|---------|---------|
| Metil | 16,43 Å | 4,00 Å | 10,31 Å | 109° |
| Cloro | 16,45 Å | 3,85 Å | 10,28 Å | 108° |

Cuadro 2: Dimensiones de la celda unidad para una molécula de 2-amino-4-metilo-6-cloropirimidina y otra de 2-amino-4,6-dicloropirimidina [6].

Cabe esperar por tanto, que en un experimento de difracción, obtengamos también un patrón muy similar para ambas moléculas.

Con lo anterior en mente, vamos a imaginar que tenemos dos estructuras isomorfas que difieren en que n átomos tipo A de la primera son sustituidos por n átomos de tipo B en la segunda. El factor de estructura de ambas será el mismo salvo por un término que se refiera a los n átomos que tienen distintos (f_A o f_B), es decir:

$$\begin{aligned}(F_{\vec{h}})_A &= K_{\vec{h}} + f_A \sum_{j=1}^n \exp(2\pi i \vec{h} \vec{r}_j) \\ (F_{\vec{h}})_B &= K_{\vec{h}} + f_B \sum_{j=1}^n \exp(2\pi i \vec{h} \vec{r}_j)\end{aligned}\tag{23}$$

Si restamos ambas expresiones, y denotando el sumatorio sobre los n átomos 'reemplazados' como C_h , llegamos a la siguiente expresión.

$$(F_{\vec{h}})_A - (F_{\vec{h}})_B = (f_A - f_B)C_h\tag{24}$$

$|F_{\vec{h}A}|$ y $|F_{\vec{h}B}|$, f_A y f_B son conocidos. Si la posición del átomo reemplazado también es conocida (por ejemplo si su posición está restringida por simetrías, etc), podemos hallar C_h , de manera que encontraríamos $(F_{\vec{h}})_A$ y $(F_{\vec{h}})_B$. En el caso de estructuras centrosimétricas, ya habríamos encontrado la fase, ya que el factor de estructura para estos casos es real. Así, si $F = |F|$, $\phi = 0$ y si $F = -|F|$, $\phi = \pi$.

En el caso en el que nuestra estructura sea centrosimétrica, pero no conozcamos C_h , debemos utilizar el método de Patterson para encontrar la fase. En primer lugar, debemos suponer que, en la mayoría de casos, el hecho de que $(F_{\vec{h}})_A$ y $(F_{\vec{h}})_B$ tengan signos opuestos es poco habitual, ya que solo sería posible si el átomo reemplazado fuese un centro dispersor muy potente. Tendríamos entonces que $(F_{\vec{h}})_A - (F_{\vec{h}})_B = \pm(|F_{\vec{h}A}| - |F_{\vec{h}B}|)$. De esta manera, lo único que podemos hallar a partir de la ec.24 es el módulo de C_h , pero no su signo. Sin embargo, la función de Patterson de la diferencia entre los factores de estructura resultará en un mapa en el cual solo encontraremos picos en posiciones relacionadas con los átomos reemplazados, ya que el resto de picos, al ser iguales entre ambas estructuras, se cancelarán entre sí. La interpretación de este mapa será más sencilla, de manera que podremos encontrar las posiciones atómicas de átomo reemplazado, pudiendo calcular C_h .

5.2.1. Estructura no centrosimétrica

En primer lugar, suponemos que nuestra celda solo tiene un átomo reemplazado. Si elegimos este átomo como el origen de la celda unidad, el sumatorio de la ec.23 resulta

ser 1, (ya que la exponencial estaría elevada a 0 y n sería 1), luego podríamos reescribirla de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}(F_{\vec{h}}^-)_A &= K_{\vec{h}}^- + f_A \\ (F_{\vec{h}}^-)_B &= K_{\vec{h}}^- + f_B\end{aligned}\tag{25}$$

Estas ecuaciones, gráficamente, tendrían la forma de dos triángulos, uno de lados $|(F_{\vec{h}}^-)_A|$, $K_{\vec{h}}^-$ y f_A , y otro de lados $|(F_{\vec{h}}^-)_B|$, $K_{\vec{h}}^-$ y f_B , como se puede observar en la fig.8 a). Si conociésemos los tres lados de este triángulo, podríamos hallar las respectivas fases, que vendrían dadas por el ángulo formado por el lado $|(F_{\vec{h}}^-)|$ y f en cada caso. Sin embargo, no conocemos $K_{\vec{h}}^-$, luego necesitaremos utilizar otro método.

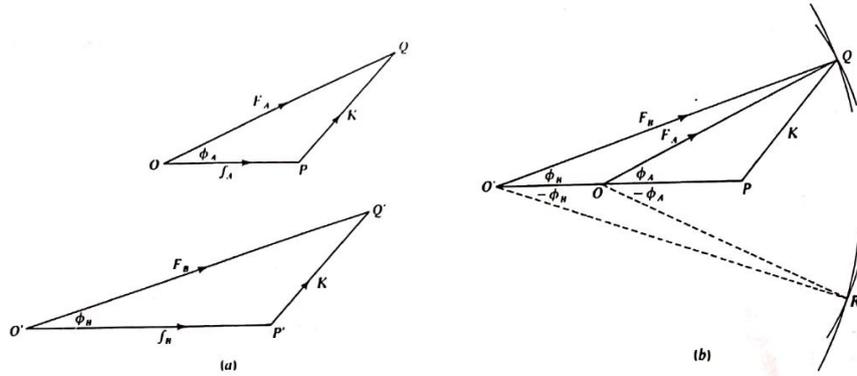


Figura 8: a) Relación gráfica de los factores de estructura de dos moléculas isomorfas centrosimétricas con f y K . b) Método de construcción de los triángulos anteriores para hallar la fase [7].

Sobre una recta, tomamos un punto P a partir del cual vamos a definir dos segmentos OP Y $O'P$ de longitudes f_A y f_B , respectivamente. Trazamos a continuación dos circunferencias de centros O y O' y radios $|(F_{\vec{h}}^-)_A|$ y $|(F_{\vec{h}}^-)_B|$. Estas dos circunferencias van a cortarse en dos puntos Q y R , de manera que la unión de los finales de los segmentos OP Y $O'P$ con este punto dará como resultado dos pares de los triángulos que mencionábamos, obteniendo así para cada uno dos valores de fase, de misma magnitud pero de distinto signo, fig.8 b). Lo que sí podemos deducir es la parte real de la fase, ya que sería la proyección sobre la recta formada por los puntos P , O y O' , que formarían la recta real. Mediante el método de síntesis de Fourier vamos a crear un modelo utilizando la parte real de la fase, obteniendo un mapa en el cual vamos a tener una estructura centrosimétrica. El mapa de Fourier tiene el doble de picos que átomos y para cada par de

picos relacionados centrosimétricamente, se debe seleccionar uno y rechazar el otro. Sin embargo, conociendo las propiedades químicas del cristal, que nos dan una idea inicial de la distribución estructural de éste, podemos seleccionar los picos adecuados y resolver la estructura.

Ahora nos trasladamos a la situación en la que hay n átomos reemplazados. En este caso, no tendríamos una expresión tan simple como la de la ec. 25, si no que volveríamos a la ec. 23. Recogiendo el término del sumatorio en un término χ , lo que tendríamos es:

$$\begin{aligned}(F_{\vec{h}}^*)_A &= K_{\vec{h}} + \chi_A \\ (F_{\vec{h}}^*)_B &= K_{\vec{h}} + \chi_B\end{aligned}\tag{26}$$

Si en este caso contruimos el mapa de Patterson producto de la diferencia entre los factores de estructura, tendremos picos debidos a los vectores de los átomos reemplazados consigo mismos, $Z_A^2 - Z_B^2$ y a la interacción de estos con el resto, $(Z_A - Z_B)Z_j$. Si comparamos ahora con los mapas de Patterson individuales, podremos encontrar la contribución de los n átomos A y B , encontrando así χ_A y χ_B .

El procedimiento para hallar la fase, sería análogo al anterior, con la diferencia de que en este caso, los segmentos OP y $O'P$, que en este caso tendrían de módulo χ_A y χ_B , no caerían sobre la recta real, viniendo la fase de esta contribución, $\phi_{\chi, \vec{h}}$ dada por el ángulo que forman estos segmentos con ella (fig.9 a)).

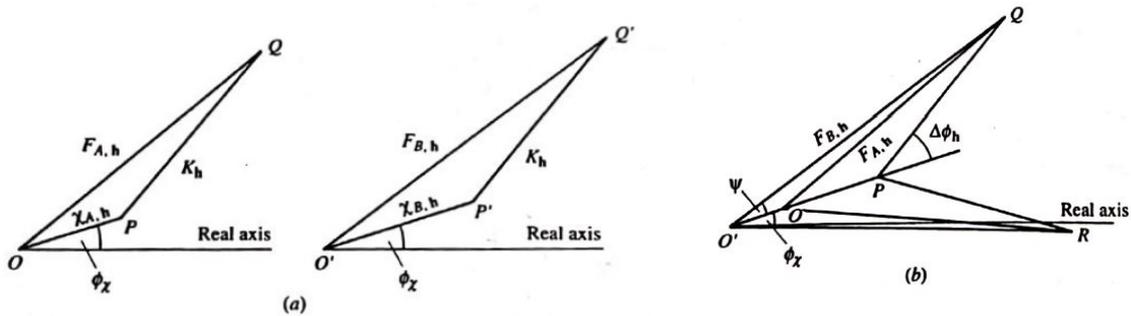


Figura 9: a) Relación gráfica de los factores de estructura de dos moléculas isomorfas no centrosimétricas con χ y K . b) Método de construcción de los triángulos anteriores para hallar la fase [7].

En este caso, la fase de $K_{\vec{h}}$ vendría dada por $\phi_{\chi} \pm \Delta\phi_{\vec{h}}$. Utilizando argumentos trigo-

nométricos, ya que estamos trabajando con triángulos, podemos hallar $\Delta\phi_{\vec{h}}$. Así, si nos fijamos en la fig.9 b),

$$\cos\psi = \frac{(|\chi_{B,\vec{h}}| - |\chi_{A,\vec{h}}|)^2 + |F_{B,\vec{h}}|^2 - |F_{A,\vec{h}}|^2}{2|F_{B,\vec{h}}|(|\chi_{B,\vec{h}}| - |\chi_{A,\vec{h}}|)} \quad (27)$$

$$|K_{\vec{h}}|^2 = |F_{B,\vec{h}}|^2 + |\chi_{B,\vec{h}}|^2 - 2|F_{B,\vec{h}}||\chi_{B,\vec{h}}|\cos\psi \quad (28)$$

Así,

$$\Delta\phi_{\vec{h}} = \arccos\left(\frac{|F_{B,\vec{h}}|^2 - |K_{\vec{h}}|^2 - |\chi_{B,\vec{h}}|^2}{2|K_{\vec{h}}||\chi_{B,\vec{h}}|}\right) \quad (29)$$

Como antes se ha mencionado, tendríamos dos soluciones posibles para la fase de $K_{\vec{h}}$. Si calculamos una síntesis de Fourier utilizando ambos valores:

$$\delta(\vec{r}) = \frac{1}{V} \sum_{\vec{h}} |K_{\vec{h}}| \left\{ \cos(2\pi\vec{r} \cdot \vec{h} - \phi_{\chi} - \Delta\phi_{\vec{h}}) + \cos(2\pi\vec{r} \cdot \vec{h} - \phi_{\chi} + \Delta\phi_{\vec{h}}) \right\} \quad (30)$$

Cada término tendrá una distinta contribución, de manera que el correcto creará una imagen de la estructura mientras que el otro formará un ruido de fondo. Así, podremos identificar el correcto y hallar la fase.

5.3. Métodos de modificación de la densidad electrónica

Una vez hemos obtenido una estimación de la fase, ya podemos hacer un modelo inicial de la densidad electrónica. Habitualmente, suelen tener distintos errores, siendo el más importante de ellos una pobre resolución, de manera que se pierde información acerca de los picos menos intensos. Es interesante destacar que los mapas están constituidos por píxeles, de manera que se asemejan a una malla de espaciado muy pequeño. Va a ser ese espaciado el que va a determinar la calidad del mapa, de manera que si este es relativamente pequeño, tendremos uno de alta resolución, mientras que si es más grande estaremos hablando de una baja resolución. Otro problema es que en estos mapas iniciales, suelen existir regiones negativas, cuando la densidad electrónica siempre es mayor que cero [6, 15, 16, 17].

Con el objetivo de mejorar esta función de densidad, se propusieron métodos denominados como **métodos de modificación de la densidad electrónica**, que consisten en realizar ciclos que contienen los siguientes procesos :

1. Modificar la función de densidad electrónica.
2. Hallar su transformada de Fourier para obtener las fases y amplitudes.
3. Sustituir las amplitudes por las experimentales o por las calculadas mediante métodos directos y calcular el factor de estructura.
4. Obtener su transformada inversa de Fourier para obtener así la densidad electrónica.

Dependiendo del tipo de moléculas con las que resultan mas eficientes, podemos distinguir dos tipos dentro de estos métodos. Si queremos resolver estructuras orgánicas, se utiliza un método que consiste en corregir los errores de truncamiento de las series de Fourier. Si la estructura es inorgánica, el método de inversión de carga es el óptimo.

Antes de comenzar a describir los distintos procesos, es útil distinguir entre los modos de obtención de las fases iniciales. Así, si las utilizadas en el proceso no han sido sometidas a ningún proceso previo, se denominan *ab initio*. Si no tienen esta distinción, significa que han sido obtenidas a partir de otro proceso, por ejemplo el que hemos estudiado previamente, el reemplazo isomorfo.

5.3.1. Corrección de los errores de truncamiento en las series de Fourier

Los errores de truncamiento son aquellos debidos al hecho de que estamos trabajando con aproximaciones, en vez de con datos o procedimientos matemáticos exactos. La idea es la siguiente, con el método de síntesis sucesivas de Fourier lo que obtenemos como resultado es una aproximación del factor de estructura del material a partir del cual hallamos la densidad electrónica. Debido a las limitaciones físicas dadas por el propio experimento, al realizar las series de Fourier se produce una acumulación de errores, de manera que las posiciones atómicas van a estar desplazadas de su lugar real y rodeadas de una serie de ondas positivas y negativas que serían como un fondo de ruido.

Hay dos estrategias para solucionar esto:

Free-lunch algorithm.

Este método [6, 18, 19] se utiliza sobre todo en la resolución estructural de proteínas. Como se ha mencionado anteriormente, una baja resolución es uno de los problemas a los

que nos encontramos a la hora de analizar nuestro mapa de densidad electrónica. Esto hace que se pierdan contribuciones al factor de estructura (amplitud y fase) de estos picos más pequeños que no es posible distinguir.

Utilizando un algoritmo basado en la extrapolación de los módulos y fases que faltan, cuyo objetivo será el de reducir el error de las reflexiones medidas, obtendremos un mapa con mayor resolución que nos permita distinguir todas las posiciones atómicas. El nombre *free-lunch* se debe a que no es necesario realizar ningún otro experimento o medida aparte para utilizarlo. Para explicar su funcionamiento, utilizaremos una estructura simple, en la que tendremos una celda unidad con $a = 10\text{\AA}$, que contiene dos átomos de Mg, uno de O, otro N y dos de C. La función de densidad $\rho(x)$ correcta, viene dada por la curva negra en la fig. 10 y suponemos que ha sido obtenida a partir de unos datos con una resolución de $0,5\text{\AA}$.

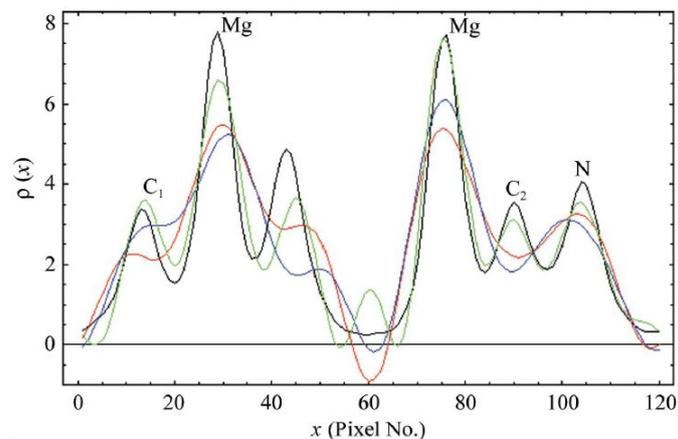


Figura 10: Curvas de densidad electrónica para una estructura formada por dos átomos de Mg, uno de O, otro N y dos de C. La línea negra representa la función correcta, construida a partir de un experimento de difracción con una resolución de $0,5\text{\AA}$. La roja es la construida a partir de un experimento con una resolución de $1,7\text{\AA}$, que ha sido posteriormente mejorada por: un algoritmo de modificación de la densidad electrónica, (línea azul); un algoritmo de modificación de la densidad electrónica combinado con un algoritmo de extrapolación de los máximos no observados (línea verde) [18].

Nos vamos al caso en el que tengamos una peor resolución, de $1,7\text{\AA}$. A partir de estos

datos, la curva que vamos a obtener es la de color rojo en la figura anterior. Observamos regiones en las que $\rho(x) < 0$, los picos están menos pronunciados y se solapan entre sí, y se ha perdido el segundo átomo de C, C₂. El método a utilizar será la combinación de dos algoritmos de manera cíclica, el primero de ellos se va a encargar de modificar $\rho(x)$ de acuerdo con la siguiente función, donde j es el número de ciclo:

$$\rho(x) = \begin{cases} 0 & \text{si } \rho(x) < 0 \\ \rho(x)^{1.3} & \text{si } \rho(x) > 0, j \leq 3 \\ \rho(x) & \text{si } \rho(x) > 0, j > 3 \end{cases} \quad (31)$$

La función de la primera de las condiciones es eliminar las zonas negativas, y de la segunda, destacar los máximos. Sometiendo la curva roja a 15 iteraciones $\rho \rightarrow \varphi \rightarrow \rho$, obtenemos la curva azul. Seguimos teniendo las mismas dificultades, con la única diferencia de que se han eliminado casi totalmente los tramos negativos. Si comenzamos de nuevo el proceso de 15 ciclos, introduciendo el algoritmo NMRE (acrónimo de *non-measured reflection extrapolation*), que actúa en el medio ciclo $\rho \rightarrow \varphi$ introduciendo máximos extrapolados además de los que ya teníamos, obtenemos la curva verde de la fig. 10. Como podemos observar, esta curva si que identifica correctamente las posiciones atómica, pero tiene como desventaja la producción de mínimos falsos, aunque de baja amplitud.

Los módulos del factor de estructura extrapolados vienen dados por la ec. 32, donde $|E_{\vec{h}}(cal)|$ se calcula mediante la inversión del mapa de densidad. También se le asignan distintos pesos a los máximos dependiendo de si son los observados o los extrapolados.

$$|E_{\vec{h}}(ext)|^2 = 1 + \sigma_A^2 (|E_{\vec{h}}(cal)|^2 - 1) \quad (32)$$

Dependiendo de si la fase se ha obtenido *ab initio* o no, la aplicación del método varía. Para estructuras en las que las fases se han obtenido *ab initio*, se suele realizar un número alto de ciclos, entre 50 y 70. Si la fase ha sido refinada por un tratamiento anterior, se suelen realizar unos 30.

Resolución por corrección.

Debido al carácter finito de las dimensiones del espacio recíproco que utilizamos en la práctica (idealmente sería un espacio infinito), tenemos que la función de densidad real

se puede escribir como el producto de convolución de la densidad ideal y una función $\zeta(\vec{r})$, que es la transformada de Fourier de la función de forma $\Phi(\vec{r})$, que vale 1 dentro del dominio que estemos considerando y 0 fuera. La forma de $\zeta(\vec{r})$ es la de una función par (cuyo máximo puede estar desplazado) oscilante cuyos máximos y mínimos decaen gradualmente.

$$\rho'(\vec{r}) = \rho(\vec{r}) * \zeta(\vec{r}) = \sum_{j=1}^N \rho(\vec{r} - \vec{r}_j) * \zeta(\vec{r}) \quad (33)$$

$\rho'(\vec{r})$ es una función que puede tener tramos negativos. Los máximos están rodeados de oscilaciones cuya amplitud decrece con la distancia y, debido al solapamiento entre estas ondulaciones y los máximos, estos últimos se encontrarán desplazados con respecto a su posición real. Si, mediante una operación de deconvolución, recuperamos $\rho(\vec{r})$ a partir de $\rho'(\vec{r})$, tendremos que los picos estarán en su posición correcta y más definidos, y desaparecerán los falsos picos [6, 17].

En este caso, la modificación de la función densidad viene dado por una función que pretende eliminar las pequeñas ondulaciones (picos pequeños) que se extienden por toda la celda unidad. Así, utilizamos un algoritmo basado en la siguiente función,

$$\rho''(\vec{r}) = \rho'(\vec{r}) - \sum_{j=1}^N \rho'(\vec{r})_{[B]}(\vec{r} - \vec{r}_j) \quad (34)$$

Donde [B] indica que el dominio de la función se extiende a toda la celda unidad.

5.3.2. Inversión de carga

El método de inversión de carga [6, 20, 21] es un algoritmo *ab initio* que trabaja en el espacio real que se basa en la inversión de las zonas del mapa de densidad que se encuentran por debajo de un umbral δ . Este método fue propuesto por Oszlányi y Suto en 2004 y supuso un gran avance en la resolución de estructuras debido a su relativa simplicidad y porque es útil para resolver moléculas tanto medianas como grandes, y estructuras complejas. El algoritmo se describe a continuación.

En primera instancia, seleccionamos un set de fases aleatorias $\{\varphi\}$ con la condición de que se cumpla la ley de Friedel,

$$F_{-\vec{h}} = F_{\vec{h}}^* \begin{cases} |F_{-\vec{h}}| = |F_{\vec{h}}| \\ \varphi_{-\vec{h}} = -\varphi_{\vec{h}} \end{cases} \quad (35)$$

a partir de las cuales definimos factores de estructura $F_{\vec{h}} = |F_{\vec{h},obs}| \exp(i\varphi_{\vec{h}})$ ($F_{\vec{h},obs}$ vienen dados por las intensidades observadas). Calculamos la transformada de Fourier para hallar la densidad, posteriormente, comienza el ciclo, que consta de cuatro pasos.

1. Modificación en el espacio real de la densidad electrónica. Se define un umbral δ y dividimos la densidad en dos partes, $\rho = \rho_1 + \rho_2$. Así, si $\rho \geq \delta$, $\rho = \rho_1$. Si $\rho < \delta$, $\rho = \rho_2$. Definimos una nueva densidad electrónica dada por $g = \rho_1 - \rho_2$, es decir, en esta nueva función, las regiones que se encuentran por debajo del umbral (que suelen ser mayoritarias, al ocupar los átomos un espacio mínimo y localizado dentro de la celda unidad) se invierten, y las que están igual o por encima quedan tal y como estaban.
2. Calculamos su transformada de Fourier para obtener lo que se designa como factores de estructura temporales, $G_{\vec{h}}$.
3. Modificación de los factores de estructura calculados (espacio recíproco). Sustituimos el módulo de $G_{\vec{h}}$ por los módulos de los factores de estructura observados, $|F_{\vec{h},obs}|$, permaneciendo las fases inalteradas.
4. Finalmente, calculamos su transformada inversa de Fourier para volver a obtener $\rho(\vec{r})$, y volvemos al paso 1.

La parte más compleja en la realización de este método es la elección del único parámetro libre, δ , ya que de su valor depende el éxito o no del modelo. Aún sigue siendo tema de estudio, aunque se han propuesto varias opciones. Inicialmente, δ se escogía como un valor fijo durante todos los ciclos, de manera que en cada uno de ellos, la cantidad de 'píxeles' que se invierten ($\phi = N_{\rho\delta}/N_{grid}$) varían en cada ciclo. Después se propuso que fuese ϕ lo que se mantuviese constante, cambiando entonces δ . Actualmente, el valor que se usa viene dado por $\delta = k\sigma$, donde σ es la desviación estándar, $\sigma = (\langle \rho^2 \rangle - \langle \rho \rangle^2)^{\frac{1}{2}}$ y k es una constante adimensional que suele valer entre 1,0 y 1,2.

6. Métodos directos

Los métodos directos son aquellos con los que trabajamos en el espacio recíproco, es decir, los que tratan de obtener las fases de manera directa mediante relaciones matemáticas a partir de las amplitudes observadas en el patrón de difracción. Debido a que es imposible alcanzar una solución analítica exacta, estos métodos son enteramente probabilísticos. La idea es relacionar las amplitudes observadas con las fases, que en general son independientes. Sin embargo, imponiendo las condiciones de positividad y atomicidad (refleja que está compuesta de átomos discretos) en la densidad electrónica, podemos establecer relaciones matemáticas que nos van a ayudar a predecir las fases de las estructuras cristalinas que estamos estudiando.

De la primera de las condiciones se deduce fácilmente una relación que restringe los valores de las fases. Dada una estructura centrosimétrica, si calculamos $\rho(\vec{r})$ con los valores correctos de las fases, tendremos que $\rho(\vec{r})$ será positiva o cero en todo el espacio. Por el contrario, si cambiamos todos los signos, obtendremos una función negativa, lo cual no puede darse.

En 1948, Harker y Kasper obtuvieron las primeras relaciones matemáticas a partir de las cuales obtener información de las fases. Aplicaron la desigualdad de Schwarz,

$$|(\vec{a}, \vec{b})|^2 \leq (\vec{a}, \vec{a})(\vec{b}, \vec{b}) \quad (36)$$

o, equivalentemente,

$$|\sum_j \vec{a}_j \vec{b}_j|^2 \leq (\sum_j \vec{a}_j \vec{a}_j)(\sum_j \vec{b}_j \vec{b}_j) \quad (37)$$

al factor de estructura unitario [7],

$$U_{\vec{h}} = \sum_{j=1}^N n_j \exp(2\pi i \vec{h} \cdot \vec{r}_j) \quad (38)$$

Donde,

$$n_j = \frac{f_j}{\sum_{j=1}^N f_j} \quad (39)$$

Sabemos que en una estructura centrosimétrica la fase es real, de manera que el factor de estructura anterior se puede escribir como,

$$U_{\vec{h}} = \sum_j^N n_j \cos(2\pi \vec{h} \cdot \vec{r}_j) \quad (40)$$

Dividiendo el término derecho en $a_j = n_j^{1/2}$ y $b_j = n_j^{1/2} \cdot \cos(2\pi\vec{h} \cdot \vec{r}_j)$ y utilizando que $\cos^2 = \frac{1+\cos 2}{2}$, llegamos a la siguiente expresión:

$$|U_{\vec{h}}|^{\frac{1}{2}} \leq \frac{1}{2} + \frac{1}{2}U_{2\vec{h}} \quad (41)$$

Que establece distintas condiciones para las fases dependiendo del grupo espacial al que pertenezca el cristal. Actualmente, estas condiciones tienen poco interés práctico, ya que existen métodos más efectivos para hallar información de la fase.

El avance más importante, y que fue premiado con el Nobel en 1985 [6], vino dado en 1953 de mano de Hauptman y Karle, los cuales dedujeron los principios probabilísticos básicos de estos métodos. En ese mismo año, Sayre estableció una relación importante entre $\rho(\vec{r})$ y $\rho(\vec{r})^2$ usando la condición de atomicidad. Las funciones anteriores son muy similares entre sí y presentan máximos en los mismos puntos. Denotamos por $G_{\vec{h}}$ el factor de estructura calculado a partir de $\rho(\vec{r})^2$, de manera que,

$$G_{\vec{h}} = g_{\vec{h}} \sum_{j=1}^N \exp(2\pi i\vec{h} \cdot \vec{r}_j) \quad (42)$$

La relación entre $G_{\vec{h}}$ y $F_{\vec{h}}$ sería,

$$F_{\vec{h}} = \frac{f_{\vec{h}}}{g_{\vec{h}}} G_{\vec{h}} = \theta_{\vec{h}} G_{\vec{h}} \quad (43)$$

Por otro lado,

$$T[\rho(\vec{r})^2] = \frac{1}{V} G_{\vec{h}} = \frac{1}{V} F_{\vec{h}} * \frac{1}{V} F_{\vec{h}} \quad (44)$$

Se tiene entonces que, debido al carácter discreto de $F_{\vec{h}}$ y la definición de convolución,

$$G_{\vec{h}} = \sum_{\vec{k}} F_{\vec{k}} F_{\vec{h}-\vec{k}} \rightarrow F_{\vec{h}} = \frac{\theta_{\vec{h}}}{V} \sum_{\vec{k}} F_{\vec{k}} F_{\vec{h}-\vec{k}} \quad (45)$$

Llegamos a lo que se conoce como **ecuación de Sayre**. Si ahora multiplicamos ambos lados por $F_{-\vec{h}}$,

$$|F_{\vec{h}}|^2 = \frac{\theta_{\vec{h}}}{V} \sum_{\vec{k}} |F_{\vec{k}} F_{\vec{h}-\vec{k}} F_{\vec{h}}| \exp[i(\varphi_{-\vec{h}} + \varphi_{\vec{k}} + \varphi_{\vec{h}-\vec{k}})] \quad (46)$$

Si $|F_{\vec{k}}|$, $|F_{\vec{h}-\vec{k}}|$ y $|F_{\vec{h}}|$ tienen valores elevados, se cumple que existe una alta probabilidad de que,

$$\Phi_{\vec{h}\vec{k}} = \varphi_{-\vec{h}} + \varphi_{\vec{k}} + \varphi_{\vec{h}-\vec{k}} \simeq 0 \quad (47)$$

Estableciendo así una relación entre las fases. No hay que olvidar que esto es un método probabilístico y que no siempre se cumple la anterior relación, lo que significa que es necesario comprobar su fiabilidad utilizando métodos estadísticos. En el caso de estructuras centrosimétricas, lo que se determina es el signo,

$$S(-\vec{h})S(\vec{k})S(\vec{h} - \vec{k}) \simeq + \quad (48)$$

6.1. Invariantes y semi-invariantes de estructura

Suponemos que tenemos un factor de estructura $F_{\vec{h}}$ y cambiamos el origen de coordenadas en \vec{r}_0 , de manera que se define un nuevo factor de estructura que solo difiere con el original en un factor de fase $\Delta\varphi = 2\pi\vec{h} \cdot \vec{r}_0$,

$$F'_{\vec{h}} = \sum_{j=1}^N f_j \exp[2\pi i \vec{h} \cdot (\vec{r}_j - \vec{r}_0)] = |F_{\vec{h}}| \exp[i(\varphi_{\vec{h}} - 2\pi\vec{h} \cdot \vec{r}_0)] \quad (49)$$

Observamos que las amplitudes observadas son independientes del sistema de referencia elegido, al contrario que las fases. Sin embargo, existen ciertos casos en los que valores concretos de la fase o combinaciones lineales de fases no dependen del sistema de referencia elegido, y a partir de las amplitudes observadas podemos obtener información acerca de ellas. Se denominan invariantes de estructura [6, 22].

El ejemplo más general es el caso en el que $\vec{h}_1 + \vec{h}_2 + \dots + \vec{h}_m = 0$, dado,

$$F_{\vec{h}_1} F_{\vec{h}_2} \dots F_{\vec{h}_m} = |F_{\vec{h}_1} F_{\vec{h}_2} \dots F_{\vec{h}_m}| \exp[i(\varphi_{\vec{h}_1} + \varphi_{\vec{h}_2} + \dots + \varphi_{\vec{h}_m})] \quad (50)$$

La variación de la fase es 0 en este caso y viene dada por,

$$\Delta\varphi = 2\pi\vec{r}_0 \cdot \sum_{i=1}^m \vec{h}_i = 0 \quad (51)$$

Aparte del anterior, también podemos definir otros invariantes de estructura. El caso más simple es en el que $\vec{h} = 0$, ya que la fase vale siempre 0. Otro invariante, aunque de poca utilidad, sería $F_{\vec{h}} F_{-\vec{h}} = |F_{\vec{h}}|^2$. Introducimos también los llamados triplete y cuarteto invariantes, ya de mayor importancia en la determinación de las fases, como vamos a estudiar. También se puede extrapolar a quintetos, sextetos, etc. Sin embargo, aún no está clara su utilidad práctica.

- **Triplete invariante:** Es el caso $F_{\vec{k}} F_{\vec{h}-\vec{k}} F_{\vec{h}}$, con fase $\varphi_{-\vec{h}} + \varphi_{\vec{k}} + \varphi_{\vec{h}-\vec{k}}$.

- **Cuarteto invariante:** $F_{-\vec{h}}F_{\vec{k}}F_{\vec{l}}F_{\vec{h}-\vec{k}-\vec{l}}$, con fase $\varphi_{-\vec{h}} + \varphi_{\vec{k}} + \varphi_{\vec{l}} + \varphi_{\vec{h}-\vec{k}-\vec{l}}$.

También podemos definir los semi-invariantes de estructura, que cumplen la invarianza sólo para los cambios de origen que coincidan con puntos de la red que posean la misma simetría puntual.

6.2. Métodos probabilísticos

Comenzamos estudiando el caso del triplete. Se tiene que la distribución de probabilidad (Anexo C) de $\varphi_{\vec{h}}$ para estructuras no centrosimétricas dados unos valores de $|E_{\vec{k}}|$, $|E_{\vec{h}-\vec{k}}|$ y $|E_{\vec{h}}|$, que se refieren a los factores de estructura normalizados, es:

$$P(\varphi_{\vec{h}}) = P(\Phi_{\vec{h}\vec{k}}) = \frac{1}{2\pi I_0 G_{\vec{h}\vec{k}}} \exp(G_{\vec{h}\vec{k}} \cos \Phi_{\vec{h}\vec{k}}) \quad (52)$$

Donde, si los átomos son iguales,

$$G_{\vec{h}\vec{k}} = \frac{2}{\sqrt{N}} |E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}} E_{\vec{h}}| \quad (53)$$

Y si son distintos,

$$G_{\vec{h}\vec{k}} = 2\sigma_3\sigma_2^{-3/2} |E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}} E_{\vec{h}}| \quad (54)$$

Siendo

$$\sigma_n = \sum_{j=1}^N Z_j^n \quad (55)$$

La expresión (52) sigue una distribución de Von Mises, fig. 11, similar a una distribución Gaussiana. La anchura de la 'campana' depende de $G_{\vec{h}\vec{k}}$ de manera que conforme este último aumente, la anchura disminuye. Estamos ante una función par cuyo máximo se encuentra en $\Phi_{\vec{h}\vec{k}} = 0$, llegando a la ec. 47, $\varphi_{\vec{h}} \simeq \varphi_{\vec{k}} + \varphi_{\vec{h}-\vec{k}}$.

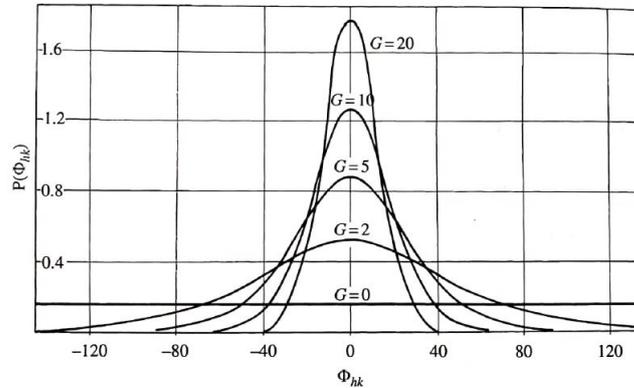


Figura 11: Distribución de Von Mises para distintos valores de G [6].

Si conocemos distintos pares $\varphi_{\vec{k}_j}, \varphi_{\vec{h}-\vec{k}_j}$ que se refieren al mismo $\varphi_{\vec{h}}$, tendremos que la probabilidad total vendrá dada por el productorio de cada distribución r . Lo podremos expresar como,

$$P(\varphi_{\vec{h}}) = \prod_{j=1}^r P_j(\varphi_{\vec{h}}) = A \exp \left(\sum_{j=1}^r G_{\vec{h}\vec{k}_j} \cos(\varphi_{\vec{h}} - \varphi_{\vec{k}_j} - \varphi_{\vec{h}-\vec{k}_j}) \right) \quad (56)$$

donde A es un factor de normalización. Utilizando argumentos trigonométricos, podemos expresar la probabilidad como,

$$P(\varphi_{\vec{h}}) = A \exp[\alpha_{\vec{h}} \cos(\varphi_{\vec{h}} - \beta_{\vec{h}})] \quad (57)$$

Donde hemos definido $\omega_j = \varphi_{\vec{k}_j} + \varphi_{\vec{h}-\vec{k}_j}$,

$$\alpha_{\vec{h}} = \left[\left(\sum_{j=1}^r G_{\vec{h}\vec{k}_j} \cos \omega_j \right)^{1/2} + \left(\sum_{j=1}^r G_{\vec{h}\vec{k}_j} \sin \omega_j \right)^{1/2} \right] \quad (58)$$

y

$$\tan \beta_{\vec{h}} = \frac{\sum_{j=1}^r G_{\vec{h}\vec{k}_j} \sin \omega_j}{\sum_{j=1}^r G_{\vec{h}\vec{k}_j} \cos \omega_j} \quad (59)$$

Esta última expresión se denomina como la **fórmula de la tangente** y juega un rol muy importante en la determinación de la fase. De hecho, nos da el valor más probable de $\varphi_{\vec{h}}$, $\varphi_{\vec{h}} \simeq \beta_{\vec{h}}$, con una varianza que depende de $\alpha_{\vec{h}}$.

Para el caso de estructuras centrosimétricas, tendríamos,

$$P(+)= \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \tanh(\sigma_3 \sigma_2^{-3/2} |E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}} E_{\vec{h}}|) \quad (60)$$

Al igual que anteriormente, consideramos el caso en el que tengamos varios pares $S(\vec{k}), S(\vec{h}-\vec{k})$ que se refieran al mismo $S(-\vec{h})$, de manera que

$$S(\vec{h}) \simeq S(\vec{k}_j) S(\vec{h} - \vec{k}_j) \quad j = 1, 2, \dots, r \quad (61)$$

Lo descrito anteriormente conforma la teoría básica de probabilidad, la cual se ha ido desarrollando y mejorando. Aunque lo que hemos visto está aplicado al triplete, nos da una idea general del método a seguir. Así, el objetivo es encontrar una distribución de probabilidad que relacione las fases invariantes o relaciones invariantes entre ellas, Φ , con las amplitudes observadas.

$$P(\Phi | \{|E|\}) \quad (62)$$

El símbolo $|$ indica que todas las amplitudes de $\{|E|\}$ son conocidas. El principio anterior lo podemos aplicar al caso del cuarteto de dos maneras distintas. La primera de ellas vino de mano de Simerska en 1965. Dada la relación Q entre las fases, se da que el valor más probable de esta es 0,

$$Q = \varphi_{\vec{h}} + \varphi_{\vec{k}} + \varphi_{\vec{l}} + \varphi_{-\vec{h}-\vec{k}-\vec{l}} = 0. \quad (63)$$

El problema de este método es que la varianza, que depende inversamente de B ,

$$B = \frac{2}{N} |E_{\vec{h}} E_{\vec{k}} E_{\vec{l}} E_{\vec{h}+\vec{k}+\vec{l}}| \quad (64)$$

tiene un valor muy alto debido al factor $1/N$, lo que hace que sea poco fiable y por lo tanto no tenga interés práctico.

Por otro lado, podemos definir el cuarteto como la suma de dos tripletes, uno formado por los primeros términos de la ec. 63, menos un término denominado cruzado que puede escogerse entre $\varphi_{\vec{h}+\vec{k}}$, $\varphi_{\vec{h}+\vec{l}}$ y $\varphi_{\vec{k}+\vec{l}}$; y otro segundo triplete formado por los dos últimos términos de la ec. 63 más el término cruzado escogido, $T_1 = \varphi_{\vec{h}} + \varphi_{\vec{k}} - \varphi_{\vec{h}+\vec{k}}$ y $T_2 = \varphi_{\vec{l}} + \varphi_{-\vec{h}-\vec{k}-\vec{l}} + \varphi_{\vec{h}+\vec{k}}$. Si el término $|E_{\vec{h}+\vec{k}}|$ es grande, ambos términos serán cero, y obtendremos $Q \simeq 0$ con una mayor fiabilidad. Por el contrario, también se puede demostrar que si los valores de las magnitudes cruzadas son bajos, $Q \simeq \pi$.

Tenemos entonces que las cuatro fases del cuarteto dependen de siete términos, de manera que los estudios de probabilidad se centraron en establecer una teoría que incluyese los tres términos adicionales. Este estudio fue realizado por Hauptman en 1975, quien obtuvo la distribución de probabilidad de Q en función de estos siete factores, estableciendo el principio de 'vecindario' (*Neighborhood Principle*), y posteriormente fue refinada y generalizada por Giacovazzo en lo que se conoce como **teoría de la representación**.

6.2.1. Teoría de la representación

En primer lugar, es interesante entender el concepto de 'neighborhood' introducido Hauptman en su estudio del cuarteto [23]. La idea es que si utilizamos sólo los factores básicos $|E_{\vec{h}}|$, $|E_{\vec{k}}|$, $|E_{\vec{l}}|$ y $|E_{\vec{h}+\vec{k}+\vec{l}}|$ obtenemos una estimación de la fase con una fiabilidad menor. Si ahora sumamos a los factores anteriores, los tres factores cruzados, se tiene que la estimación de la fase mejora, siendo la varianza menor que en el caso anterior.

Hauptman entonces dedujo que, si añadimos más factores a lo anterior, obtendríamos un valor de la fase aún mejor. Imaginamos cada conjunto de factores añadido como una capa que va rodeando al anterior, obteniendo una estructura en forma de 'vecindarios anidados' (*nested neighborhoods*). Podemos observarlo en la fig. 12,

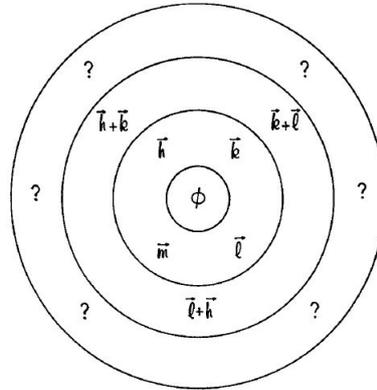


Figura 12: Esquema de capas en la teoría de la representación. En la primera capa que rodea a la fase observamos los factores principales. En la segunda capa se recogen los tres términos cruzados [23]

..

Giaccovazzo generalizó este principio, proponiendo su teoría de la representación, que proporciona reglas para identificar las relaciones entre fases haciendo uso de la simetría del cristal. Destaca también la importancia de clasificar las reflexiones en 'sets' o 'capas', al igual que Hauptman, aunque ambas clasificaciones no coinciden entre sí.

En primer lugar, se define la **primera representación** de un invariante de estructura Φ , formada por el propio invariante más el conjunto de invariantes que difieren del original en un ángulo constante producto de las operaciones de simetría. Dentro de esta primera representación, se introduce también el concepto de **primera capa física**, compuesta por los factores $|E|$ que intervienen en la primera representación. Como ejemplo, vamos a utilizar el caso del cuarteto. Suponiendo que no hubiese ninguna operación de simetría, la primera representación estaría formada por Q , y la primera capa física por las siete magnitudes $|E|$ ya conocidas.

En el caso de que si exista una operación de simetría $C = (R, \vec{T})$, tal que deja alguna

reflexión cruzada invariante, $(\vec{h} + \vec{k})R = (\vec{h} + \vec{k})$, tendríamos:

$$Q' = \varphi_{\vec{h}R} + \varphi_{\vec{k}R} + \varphi_{\vec{l}} + \varphi_{-\vec{h}-\vec{k}-\vec{l}} \quad (65)$$

Que sería equivalente a Q , $Q' = Q + 2\pi(\vec{h} + \vec{k})\vec{T}$, pero con nuevas magnitudes cruzadas $|E_{\vec{h}R+\vec{l}}|$ y $|E_{\vec{k}R+\vec{l}}|$, teniendo así la primera capa nueve términos y obteniendo una mejor estimación de Q .

A continuación introducimos la **segunda representación**. Para un triplete, está formada por el conjunto de quintetos dados por:

$$C = T + \varphi_{\vec{H}} - \varphi_{\vec{H}} = (\varphi_{\vec{h}} + \varphi_{\vec{k}} + \varphi_{-\vec{h}-\vec{k}}) + \varphi_{\vec{H}} - \varphi_{\vec{H}} \quad (66)$$

Donde \vec{H} es cualquier vector de la red recíproca que se refiera a una reflexión alta. Nos encontramos así que C es equivalente a T , con la única diferencia de que la primera va a depender aparte de las tres $|E|$ del triplete, de $|E_{\vec{H}}|$ y de las seis magnitudes cruzadas, $|E_{\vec{h}\pm\vec{H}}|$, $|E_{\vec{k}\pm\vec{H}}|$ y $|E_{\vec{l}\pm\vec{H}}|$, estando así la segunda capa física formada por 10 elementos. Si en vez de seleccionar tan solo un vector \vec{H} , seleccionamos M , tendremos que la segunda representación estará formada por M quintetos, y la segunda capa física estará formada por $10 \times M$ elementos.

Para el caso de los semi-invariantes de estructura, también podemos definir estas representaciones y capas físicas. En el caso general, consideramos un semi-invariante con n fases,

$$\Phi = \varphi_{\vec{h}_1} + \varphi_{\vec{h}_2} + \dots + \varphi_{\vec{h}_n} \quad (67)$$

Debemos encontrar una fase que $\varphi_{\vec{H}}$ y dos operaciones de simetría C_i y C_j que hagan que

$$\psi_1 = \varphi_{\vec{h}'_1} + \varphi_{\vec{h}'_2} + \dots + \varphi_{\vec{h}'_n} + \varphi_{\vec{H}R_i} - \varphi_{\vec{H}R_j} \quad (68)$$

sea un invariante de estructura, siendo $\vec{h}' = R\vec{h}$. Así, podemos estimar el valor de ψ_1 y, a partir de este, calcular Φ , al estar relacionadas por una operación de simetría. Tenemos entonces que el conjunto de los invariantes ψ_1 y las magnitudes básicas y cruzadas asociadas formarán la primera representación y primera capa física.

Para el caso de la segunda, volvemos a trabajar con el caso del triplete. Suponemos que tenemos la relación entre fases:

$$\Phi = \varphi_{\vec{h}} + \varphi_{\vec{k}} + \varphi_{\vec{l}} \quad (69)$$

La segunda representación va a estar formada por el conjunto de quintetos,

$$\psi_2 = \varphi_{\vec{h}} + \varphi_{\vec{k}} + \varphi_{\vec{l}} + \varphi_{\vec{H}} - \varphi_{\vec{H}} \quad (70)$$

y la segunda capa de fases, por las magnitudes básicas y cruzadas que intervengan en la estimación de los quintetos.

La importancia de esta teoría es que, una vez encontramos los invariantes y la jerarquía de estructuras, es posible hallar una distribución de probabilidad para las fases. Esta es una ardua tarea y, actualmente, solo ha sido exitosa para los casos más simples.

6.3. Procedimiento para la obtención de fases mediante métodos directos.

A continuación vamos a describir cualitativamente los pasos que se suelen seguir a la hora de determinar las fases [6].

1. Una vez tenemos los módulos de los factores de estructura, lo que se hace en primer lugar es normalizarlos, ya que es fundamental para su posterior análisis estadístico. Para esto, es necesario hacer uso de la ec. 79 que encontramos en el anexo B.
2. El segundo paso es buscar invariantes o semi-invariantes de fase. En concreto, nos vamos a centrar en la búsqueda de tripletes, ya que es lo más práctico. Nos interesa por lo tanto fijarnos en las reflexiones \vec{h} que posean un $|E|$ alto, para posteriormente encontrar todos los pares \vec{k} y $\vec{h} - \vec{k}$ que cumplan la misma condición de $|E|$.

Se debe tener en cuenta el papel de la simetría en este proceso, que nos facilita la búsqueda. Sea \vec{R}_i el conjunto de matrices de rotación del grupo espacial, a partir de una reflexión \vec{h} , vamos a buscar las combinaciones con $\pm \vec{k} \vec{R}_i$ completando el triplete con (en el caso de que la reflexiones tengan un valor alto) $\vec{h} \pm \vec{k} \vec{R}_i$.

3. *Elección de origen y enantioforma:* Una vez tenemos los invariantes y semi-invariantes de estructura, debemos hallar las fases φ en cuestión. El problema es que, mientras que las magnitudes $|E|$ y Φ con las que hemos estado trabajando hasta ahora, son independientes del origen de la celda unidad, y no difieren entre una estructura y su enantioforma, las fases individuales sí que dependen de estos dos factores. En el caso de las dos enantioformas, se tiene que para estructura no centrosimétricas, tienen signos opuestos para todas las fases. Es por lo tanto necesario, elegir un origen y una de las enantioformas. Los puntos propuestos, denominados puntos permitidos, para la elección de origen vienen determinados por la simetría del cristal. En el caso de estructuras centrosimétricas, estos puntos coinciden con los centros de inversión. Para distinguir el origen adecuado de entre todos los puntos permitidos, debemos hacer uso de fases previamente estimadas.
4. *Elección de un conjunto óptimo de fases iniciales:* Este paso es el más crucial en lo que respecta al procedimiento completo. En el estudio del triplete vimos que, teniendo dos valores de fase, podíamos estimar una tercera. Si teníamos varios pares de fases para la misma reflexión \vec{h} , podíamos calcular la fase haciendo uso de la fórmula de la tangente, ec. 59. El problema es que aún teniendo un gran número de tripletes, aún es necesario un mayor número de fases para comenzar el proceso. Por tanto, debemos obtener valores de otras fases extras. Utilizando la fórmula de la tangente en cadena a partir de los tripletes iniciales, podemos estimar los valores de otras fases. Es por esto que la elección de estos tripletes iniciales es muy importante, ya que si esta estimación inicial no es buena, el resto de fases calculadas a partir de estos van a tener errores muy altos.

Una medida de la bondad de la estimación de las reflexiones del triplete venía dada por $\alpha_{\vec{h}}$. Tenemos que a partir de $\langle \cos \Phi_j \rangle = \frac{I_1(G_j)}{I_0(G_j)} = D_1(G_j)$ podemos medir el valor estimado de $\alpha_{\vec{h}}$ para cada reflexión.

$$\langle \alpha_{\vec{h}} \rangle = \sum_{j=1}^r G_j D_1(G_j) \quad (71)$$

Mediante el llamado **proceso de convergencia**, vamos a seleccionar las reflexiones aptas para pertenecer al conjunto de valores iniciales. Este es un proceso paso a paso en el que se elimina, cada vez, la reflexión con $\langle \alpha_{\vec{h}} \rangle$ menor, así como todas

las relaciones de fase en la cual está involucrada. Se calculan otra vez las $\langle \alpha_{\vec{h}} \rangle$ y se repite el proceso hasta obtener un conjunto inicial que contiene las reflexiones más fiables. Es importante analizar las $\langle \alpha_{\vec{h}} \rangle$ que van a ser eliminadas, ya que si esta interviene en la elección del origen, debe permanecer.

5. Una vez ya tenemos un conjunto de fases iniciales, podemos calcular el resto mediante principalmente los siguientes métodos:

- **Método de adición simbólica.** Asignamos a las fases conocidas un valor simbólico a partir de los cuales vamos a definir el resto mediante relaciones probabilísticas. Es útil solamente en el caso de estructuras centrosimétricas.
- **Método de multisolución.** La diferencia con el caso anterior es que en vez de símbolos, asociamos valores aproximados a las fases iniciales. Empíricamente se ha demostrado que este procedimiento tiene éxito aún con errores iniciales de 40-50°. El conjunto de fases iniciales estará compuesto por las fases determinadas por el método de convergencia, por las fases que fijan el origen, en el caso de que sea una estructura no centrosimétrica, una fase que fije la enantioforma y, por último, un número limitado de fases.

Si tenemos ng reflexiones generales y ns reflexiones especiales, tendremos un total de,

$$n = 4^{ng} \times 2^{ns} \quad (72)$$

combinaciones, de las cuales una será la correcta. Sin embargo, hay que aplicar el proceso de determinación de fases a todas ellas.

- **Enfoque aleatorio del problema de las fases.** Los dos métodos anteriores se utilizaban sobre todo en los inicios de los métodos directos. Actualmente se utiliza un procedimiento en el cual asignamos valores aleatorios entre 0 y 360°, que van a ser introducidas en la fórmula de la tangente. Vamos a tener reflexiones con un valor de $|E|$ alto a los cuales se le van a asignar conjuntos de fases aleatorias que posteriormente, utilizando el método de convergencia van a ser refinadas. La popularidad de este método se debe a dos factores. El primero de ellos es que la solución correcta se obtiene rápidamente y sin la necesidad de utilizar un número muy alto de fases aleatorias iniciales. El segundo es que no es necesario definir fases iniciales que fijen el origen y la enantioforma, ya

que todas las fases utilizadas son aleatorias.

6. El siguiente paso es calcular el mapa de densidad electrónica a partir de las fases y $|E|$ obtenidos. El problema es que como el número de reflexiones $|E|$ es limitado debido a los procesos de convergencia en los cuales solo utilizamos los óptimos, han de ser sometidos a técnicas de modificación como las estudiadas en los métodos del espacio directo.
7. *Figuras de mérito*: Las figuras de mérito son funciones que califican la bondad de nuestro modelo. Ya que en los métodos anteriores vamos a obtener varias soluciones (multisolución), estas figuras se utilizan para descartar la mayor parte de las soluciones. Existen varias funciones con esta función, aunque actualmente se utilizan las dos siguientes:

■ **Coeficiente de correlación. CC Fom.**

$$CC = \frac{(\langle |E_{obs}| |E_{cal}| \rangle - \langle |E_{obs}| \rangle \langle |E_{cal}| \rangle)}{(\langle |E_{obs}|^2 \rangle - \langle |E_{obs}| \rangle^2)^{1/2} (\langle |E_{cal}|^2 \rangle - \langle |E_{cal}| \rangle^2)^{1/2}} \quad (73)$$

$|E_{cal}|$ es el factor de estructura normalizado calculado a partir las partes positivas del mapa de densidad electrónica. El valor de CC varía entre 0 y 1, y mientras más se acerque al 1, mejor es la estimación.

■ **RAT Fom**

$$RAT = \frac{CCw}{\langle |E_{cal}|^2 \rangle} \quad (74)$$

En este caso, $|E_{cal}|$ se calcula usando solo el 30 % de las reflexiones con menor valor de $|E|$. CCw representa la correlación entre $|E_{obs}|$ y $\langle \cos \alpha \rangle$, siendo $\alpha = \varphi_N - \varphi_P$. φ_N se refiere a las fases considerando la contribución al factor de estructura de la estructura completa y φ_P contando solo las contribuciones de las posiciones atómicas conocidas.

7. Resumen y conclusiones

Desde principios del siglo pasado, que fue cuando nació, la cristalografía ha sido uno de los más importantes campos de estudio de la Física. Es una disciplina que ha tenido un desarrollo paulatino, ya que incluso a día de hoy, un siglo después, el problema de las fases sigue siendo un reto, requiriendo investigaciones con el objetivo de implementar nuevos métodos para su resolución.

Una de las principales diferencias con el resto de ramas físicas es que el problema de las fases no tiene aparentemente solución analítica, algo que en principio incomoda a la Física. Sin embargo, a lo largo de este documento hemos visto como una combinación de la estadística, de la tecnología y los ordenadores, y de por supuesto, los propios principios físicos que rigen el comportamiento de los sólidos, es posible encontrar métodos por distintas vías para llegar a la solución correcta del problema de las fases.

Así, hemos estudiado por un lado, los métodos del espacio directo, que comenzaron con el estudio de la función de Patterson. El método de Patterson es sumamente importante ya que, además de ser la primera solución del problema de las fases que no fuese por ensayo y error, dió pie a otros métodos también del espacio directo como el método de reemplazo isomorfo o el método de modificación de la densidad electrónica. Por otro lado, también hemos estudiado los métodos directos, que son aquellos que operan en el espacio recíproco. En primer lugar hemos examinado los principios y la teoría que van a regir estos métodos, para así contruir un método con lo pasos necesario para la obtención de las fases. Lo interesante de ambos tipos es que también se pueden combinar, dando lugar a lo que se denomina métodos del espacio dual, usando tanto métodos de modificación de la densidad electrónica como los procesos directos de estimación de fases.

Cabe esperar que, de acuerdo con el desarrollo tecnológico, y con nuevas contribuciones teóricas, estos métodos sean mejorados y optimizados en un futuro e incluso se descubran nuevos métodos. Personalmente, no descartaría que se encontrase un solución exacta, ya que en numerosas ocasiones la física ha superado sus propios límites, teniendo que reestructurar teorías completas y cambiando todo lo que creíamos saber.

Anexos

A. Teorema de convolución

La convolución de dos funciones $\rho(\vec{r})$ y $g(\vec{r})$ se define como,

$$C(\vec{u}) = \rho(\vec{r}) * g(\vec{r}) = \int \rho(\vec{r})g(\vec{u} - \vec{r})d\vec{r} \quad (75)$$

Donde los límites de integración dependen de los límites de integración. Se cumple que,

$$\rho(\vec{r}) * g(\vec{r}) = g(\vec{r}) * \rho(\vec{r}) \quad (76)$$

El **teorema de convolución** nos dice que,

$$T[\rho(\vec{r}) * g(\vec{r})] = T \quad (77)$$

Aplicando esto a la función densidad de estados, llegamos a la ec. 17.

B. Factor de estructura normalizado

El factor de estructura normalizado es una corrección al factor de estructura en la que se suponen todos los átomos puntuales en reposo (es decir, elimina las vibraciones térmicas de los átomos) y en una escala absoluta que facilita su uso y sus aplicaciones. Se calcula como:

$$|E_{\vec{h}}| = \frac{|F_{\vec{h}}|}{\sqrt{\epsilon \Sigma}} \quad (78)$$

Donde ϵ es un factor que depende de la simetría de la red recíproca y, $\Sigma = \sum_{j=1}^N f_j^2$. Otra manera de calcular el factor de estructura normalizado a partir de las amplitudes observadas es:

$$|E_{\vec{h}}| = \left(\frac{|F_{\vec{h}}^2|_{obs}}{K' \exp(-2Bs^2) \sum_{j=1}^N f_j^2} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (79)$$

Donde $s = \sin \theta / \lambda$, K' es el recíproco del factor de escala y B el factor de temperatura, que modela el efecto del movimiento vibratorio de los átomos debido a su energía.

C. Probabilidad del triplete

Para una estructura no centrosimétrica con N átomos iguales, tenemos que el factor de estructura normalizado se puede escribir como:

$$\begin{aligned} E_{\vec{h}} &= \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{j=1}^N \exp(2\pi i \vec{h} \vec{r}_j) \\ &= \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{j=1}^N \exp(2\pi i \vec{k} \vec{r}_j) \exp(2\pi i (\vec{h} - \vec{k}) \vec{r}_j) = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{j=1}^N \xi_j \end{aligned} \quad (80)$$

Considerando que todos los puntos de la celda unidad tienen la misma probabilidad de estar ocupados por un átomo, las variables \vec{r}_j y ξ_j son aleatorias, y haciendo uso del teorema del límite central,

$$\langle E_{\vec{h}} \rangle = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{j=1}^N \langle \xi_j \rangle \quad (81)$$

Con varianza,

$$\sigma_{\vec{h}}^2 = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (\langle \xi_j^2 \rangle - \langle \xi_j \rangle^2) \quad (82)$$

Donde, si las dos exponenciales son independientes,

$$\langle \xi_j \rangle = \langle \exp(2\pi i \vec{k} \vec{r}_j) \rangle \langle \exp(2\pi i (\vec{h} - \vec{k}) \vec{r}_j) \rangle \quad (83)$$

Podemos escribir,

$$E_{\vec{k}} = \frac{1}{\sqrt{N}} N \langle \exp(2\pi i \vec{k} \vec{r}_j) \rangle \quad (84)$$

Igualmente,

$$E_{\vec{h}-\vec{k}} = \frac{1}{\sqrt{N}} N \langle \exp(2\pi i (\vec{h} - \vec{k}) \vec{r}_j) \rangle \quad (85)$$

Y obtenemos

$$\langle \xi_j \rangle = \frac{E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}}{N} \quad (86)$$

$$\langle E_{\vec{h}} \rangle = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{j=1}^N \frac{E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}}{N} = \frac{E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}}{\sqrt{N}} \quad (87)$$

El factor de estructura lo podemos dividir en una parte real y otra imaginaria, $E_{\vec{h}} = A_{\vec{h}} + iB_{\vec{h}}$ donde, de acuerdo con lo anterior,

$$\begin{aligned} \langle A_{\vec{h}} \rangle &= \frac{1}{\sqrt{N}} |E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}| \cos(\varphi_{\vec{k}} + \varphi_{\vec{h}-\vec{k}}) \\ \langle B_{\vec{h}} \rangle &= \frac{1}{\sqrt{N}} |E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}| \sin(\varphi_{\vec{k}} + \varphi_{\vec{h}-\vec{k}}) \end{aligned} \quad (88)$$

Utilizando las relaciones trigonométricas para el seno y coseno de una suma de ángulos, tenemos que,

$$\begin{aligned}
A_{\vec{h}} &= \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{j=1}^N \cos(2\pi(\vec{h} + \vec{k} - \vec{k}) \cdot \vec{r}_j) \\
&= \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{j=1}^N [\cos(2\pi\vec{k}\vec{r}_j) \cos(2\pi(\vec{h} - \vec{k})\vec{r}_j) - \sin(2\pi\vec{k}\vec{r}_j)(2\pi(\vec{h} - \vec{k})\vec{r}_j)] \\
&= \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{j=1}^N \alpha_j
\end{aligned} \tag{89}$$

y

$$\begin{aligned}
B_{\vec{h}} &= \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{j=1}^N [\sin(2\pi\vec{k}\vec{r}_j) \cos(2\pi(\vec{h} - \vec{k})\vec{r}_j) - \cos(2\pi\vec{k}\vec{r}_j)(2\pi(\vec{h} - \vec{k})\vec{r}_j)] \\
&= \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{j=1}^N \beta_j
\end{aligned} \tag{90}$$

Con una varianza,

$$\sigma^2(A_{\vec{h}}) \approx \langle \alpha_j^2 \rangle = \frac{1}{2} \qquad \sigma^2(B_{\vec{h}}) \approx \langle \beta_j^2 \rangle = \frac{1}{2}$$

La probabilidad condicional $P(A_{\vec{h}}, B_{\vec{h}} | E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}})$ se puede expresar como el producto de las distribuciones de $A_{\vec{h}}$ y $B_{\vec{h}}$. Así, la probabilidad de que $A_{\vec{h}}$ se encuentre en el intervalo $A_{\vec{h}}$ y $A_{\vec{h}} + dA_{\vec{h}}$, y análogamente para $B_{\vec{h}}$, es:

$$P(A_{\vec{h}}, B_{\vec{h}} | E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}) = \frac{1}{\pi} \exp\{ -[(A_{\vec{h}} - \langle A_{\vec{h}} \rangle)^2 + (B_{\vec{h}} - \langle B_{\vec{h}} \rangle)^2] \} \tag{91}$$

La expresión anterior nos da la probabilidad de que $E_{\vec{h}}$ esté en un área de superficie $dS = dA_{\vec{h}} dB_{\vec{h}}$ en el plano complejo, o de otra forma, $dS = |E_{\vec{h}}| d|E_{\vec{h}}| d\varphi_{\vec{h}}$. Tenemos entonces,

$$\begin{aligned}
P(|E_{\vec{h}}|, \varphi_{\vec{h}} | E_{\vec{k}}, E_{\vec{h}-\vec{k}}) &= \frac{|E_{\vec{h}}|}{\pi} \exp\{ -[|E_{\vec{h}}| \cos \varphi_{\vec{h}} \\
&\quad - \frac{1}{\sqrt{N}} |E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}| \cos(\varphi_{\vec{k}} + \varphi_{\vec{h}-\vec{k}})]^2 \\
&\quad - [|E_{\vec{h}}| \sin \varphi_{\vec{h}} - \frac{1}{\sqrt{N}} |E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}| \sin(\varphi_{\vec{k}} + \varphi_{\vec{h}-\vec{k}})]^2 \} \\
&= \frac{|E_{\vec{h}}|}{\pi} \exp\{ -[|E_{\vec{h}}|^2 + (1/N) |E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}|^2] \} \\
&\quad \times \exp[(2/\sqrt{N}) |E_{\vec{h}} E_{\vec{k}} E_{\vec{h}-\vec{k}}| \cos(\varphi_{\vec{h}} - \varphi_{\vec{k}} - \varphi_{\vec{h}-\vec{k}})]
\end{aligned} \tag{92}$$

Como $E_{\vec{h}}$ es conocido, sólo nos interesa la probabilidad $P(\varphi_{\vec{h}}) = P(\varphi_{\vec{h}} | |E_{\vec{h}}|, E_{\vec{k}}, E_{\vec{h}-\vec{k}})$, la cual se obtiene dividiendo la ecuación anterior por su integral con respecto a $\varphi_{\vec{h}}$.

$$P(\varphi_{\vec{h}}) = \frac{\exp(G_{\vec{h}\vec{k}} \cos \Phi_{\vec{h}\vec{k}})}{\int_{-\pi}^{\pi} \exp(G_{\vec{h}\vec{k}} \cos \Phi_{\vec{h}\vec{k}}) d\varphi_{\vec{h}}} \tag{93}$$

Si sustituimos la integral por su valor, $L = 2_0(G_{\vec{h}\vec{k}})$ llegamos a la expresión que utilizamos en el apartado 6.2.

Referencias

- [1] Guerrero, L. H. U. (1995). Röntgen y el descubrimiento de los rayos X. *Revista de la Facultad de Medicina*, 43(3), 150-152.
- [2] Busch, U. (2016). Wilhelm Conrad Roentgen. El descubrimiento de los rayos X y la creación de una nueva profesión médica. *Rev Argent Radiol*.
- [3] Martínez, C. M. P. (2014). Los fundamentos de la Cristalografía: una reseña histórica. In *Anales de la Real Sociedad Española de Química* (No. 4, pp. 294-302). Real Sociedad Española de Química.
- [4] Wormald, J. (1978). *Métodos de difracción*. Reverté.
- [5] Sands, D. E. (1993). *Introduction to crystallography*. Courier Corporation.
- [6] Giacovazzo, C., Monaco, H. L., Artioli, G., Viterbo, D., Ferraris, G., Gilli, G., Zanotti, G., Catti, M. (2011). *Fundamentals of crystallography*. Oxford university press, USA.
- [7] Woolfson, M. M., Woolfson, M. M. (1997). *An introduction to X-ray crystallography*. Cambridge University Press.
- [8] Dinnebier, R. E., Billinge, S. J. L. (2019). The Bragg equation from the Laue equation.
- [9] Fernández Gallardo, P. (1997). La convergencia de las series de Fourier y su conexión con la Cristalografía.
- [10] Woolfson, M. M. (1971). Direct methods in crystallography. *Reports on Progress in Physics*, Reports on Progress in Physics.
- [11] Taylor, G. (2003). The phase problem. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography* 59(11), 1881-1890.
- [12] Ardito, G., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Luić, M. (1985). 1-Phase seminvariants and Harker sections. *Zeitschrift für Kristallographie-Crystalline Materials*, 172(1-4), 25-34.
- [13] Blow, D. M., Rossmann, M. G. (1961). The single isomorphous replacement method. *Acta crystallographica*, 14(11), 1195-1202.

- [14] Klop, E. A., Krabbendam, H., Kroon, J. (1987). On the direct-methods theory of single isomorphous replacement. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, 43(6), 810-820.
- [15] Zhang, K. Y., Cowtan, K., Main, P. (1997). [4] Combining constraints for electron-density modification. *Methods in enzymology*, 277, 53-64.
- [16] Thorn, A., Sheldrick, G. M. (2013). Extending molecular-replacement solutions with SHELXE. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, 69(11), 2251-2256.
- [17] Altomare, A., Cuocci, C., Giacovazzo, C., Kamel, G. S., Moliterni, A., Rizzi, R. (2008). Minimally resolution biased electron-density maps. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, 64(2), 326-336.
- [18] Caliendo, R., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., De Caro, L., Giacovazzo, C., Siliqi, D. (2005). Phasing at resolution higher than the experimental resolution. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, 61(5), 556-565
- [19] Caliendo, R., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., De Caro, L., Giacovazzo, C., Siliqi, D. (2007). Advances in the free lunch method. *Journal of Applied Crystallography*, 40(5), 931-937.
- [20] Oszlányi, G., Sütő, A. (2008). The charge flipping algorithm. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, 64(1), 123-134.
- [21] Palatinus, L. (2013). The charge-flipping algorithm in crystallography. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*, 69(1), 1-16.
- [22] Hauptman, H. T., Karle, J. (1956). Structure invariants and seminvariants for non-centrosymmetric space groups. *Acta Crystallographica*, 9(1), 45-55.
- [23] Hauptman, H. E. R. B. E. R. T. (1975). A new method in the probabilistic theory of the structure invariants. *Acta Crystallographica Section A: Crystal Physics, Diffraction, Theoretical and General Crystallography*, 31(5), 680-687.